



TECHNICKÁ UNIVERZITA V LIBERCI
Fakulta mechatroniky, informatiky
a mezioborových studií ■

Syntéza disubstituovaných cyklodextrinů jako prekurzorů pro hybridní nanomateriály

Bakalářská práce

Studijní program: B3942 – Nanotechnologie
Studijní obor: 3942R002 – Nanomateriály

Autor práce: **Petra Karmazínová**
Vedoucí práce: RNDr. Michal Řezanka, Ph.D.





TECHNICAL UNIVERSITY OF LIBEREC
Faculty of Mechatronics, Informatics
and Interdisciplinary Studies ■

Synthesis of Disubstituted Cyclodextrins as Precursors for Hybrid Nanomaterials

Bachelor thesis

Study programme: B3942 – Nanotechnology
Study branch: 3942R002 – Nanomaterials
Author: **Petra Karmazínová**
Supervisor: RNDr. Michal Řezanka, Ph.D.



ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Petra Karmazínová**
Osobní číslo: **M16000114**
Studijní program: **B3942 Nanotechnologie**
Studijní obor: **Nanomateriály**
Název tématu: **Syntéza disubstituovaných cyklodextrinů jako prekurzorů pro hybridní nanomateriály**
Zadávací katedra: **Katedra chemie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Provést literární rešerši týkající se syntézy silylových derivátů cyklodextrinů a jejich použití při přípravě hybridních nanomateriálů.
2. Syntetizovat cyklodextriny disubstituované silylovými skupinami.
3. Spektrálně charakterizovat připravené sloučeniny.

Rozsah grafických prací: dle potřeby

Rozsah pracovní zprávy: 40-50 stran

Forma zpracování bakalářské práce: tištěná

Seznam odborné literatury:

1. Řezanka, M. Synthesis of Substituted Cyclodextrins. Environ. Chem. Lett. 2018, in press.
2. Pearce, A. J.; Sinay, P. Diisobutylaluminum-Promoted Regioselective De-O-Benzoylation of Perbenzoylated Cyclodextrins: A Powerful New Strategy for the Preparation of Selectively Modified Cyclodextrins. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39 (20), 3610-3612.
3. Arslan, M.; Sayin, S.; Yilmaz, M. Enantioselective Sorption of Some Chiral Carboxylic Acids by Various Cyclodextrin-Grafted Iron Oxide Magnetic Nanoparticles. Tetrahedron-Asymmetr. 2013, 24 (17), 982-989.

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Michal Řezanka, Ph.D.

Katedra chemie

Datum zadání bakalářské práce: 10. října 2018

Termín odevzdání bakalářské práce: 30. dubna 2019

prof. Ing. Zdeněk Plíva, Ph.D.
děkan



prof. Ing. Josef Šedlbauer, Ph.D.
vedoucí katedry

V Liberci dne 10. října 2018

Prohlášení

Byla jsem seznámena s tím, že na mou bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb., o právu autorském, zejména § 60 – školní dílo.

Beru na vědomí, že Technická univerzita v Liberci (TUL) nezasahuje do mých autorských práv užitím mé bakalářské práce pro vnitřní potřebu TUL.

Užiji-li bakalářskou práci nebo poskytnu-li licenci k jejímu využití, jsem si vědoma povinnosti informovat o této skutečnosti TUL; v tomto případě má TUL právo ode mne požadovat úhradu nákladů, které vynaložila na vytvoření díla, až do jejich skutečné výše.

Bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně s použitím uvedené literatury a na základě konzultací s vedoucím mé bakalářské práce a konzultantem.

Současně čestně prohlašuji, že texty tištěné verze práce a elektronické verze práce vložené do IS STAG se shodují.

29. 4. 2019

Petra Karmazínová

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala všem, kteří mě podporovali při přípravě této bakalářské práce. Můj dík patří především RNDr. Michalu Řezankovi, Ph.D. za jeho laskavost, obětavost a trpělivost během práce v laboratoři i následně při zpracovávání vlastní závěrečné práce. Také bych ráda poděkovala Ing. Iloně Krabicové, za velikou pomoc a dohled při práci v laboratoři a za cenné rady při syntéze derivátů cyklodextrinů. Za příjemné prostředí v laboratoři a pomoc hluboce vděčím také Mgr. Veronice Mákové, Ph.D., Ing. Janu Lukášovi, Ing. Mgr. Barboře Holubové, Ph.D. a Mgr. Janě Karpíškové, Ph.D. Za měření hmotnostních spekter patří dík Mgr. Vítu Novotnému, za měření NMR spekter děkuji doc. Ing. Bohumilu Dolenskému, Ph.D a za měření infračervených spekter děkuji Ing. Martinu Stuchlíkovi.

Velký dík patří mému skvělému manželovi Jakubovi Karmazínovi za to, že o mě s láskou pečuje a podporuje mě nejen při studiu. Také jsem velmi vděčná svým rodičům a bratru za jejich důvěru, podporu a neutuchající optimismus.

Závěrem děkuji GAČR za finanční podporu projektu 18-09824S, v jehož rámci vznikla tato práce.

Abstrakt

Zaměřením této bakalářské práce je syntéza disubstituovaných cyklodextrinů (CD) pro přípravu hybridních nanomateriálů. Jako výchozí sloučenina byl zvolen 6^A,6^D-dihydroxy-per-*O*-benzyl-β-cyklodextrin. Volné hydroxylové skupiny cyklodextrinu byly použity pro přípravu disubstituovaných derivátů. Vzniklé sloučeniny byly proměřeny pomocí hmotnostní spektroskopie (MS), infračervené spektroskopie (IR) a nukleární magnetické rezonanční spektroskopie (NMR).

Úvodní část literární rešerše se zabývá cyklodextriny a jejich deriváty, jejich vlastnostmi a využitím především pro katalytické aplikace. Další část se zabývá hybridními materiály, především pak přípravou křemičitých porézních nanomateriálů pomocí alkoxysilanů. Závěrečná část pojednává o přípravě silylovaných derivátů cyklodextrinů.

Klíčová slova: cyklodextriny, disubstituované deriváty, hybridní materiály, křemičité porézní nanomateriály, silylace.

Abstract

The focus of this bachelor thesis is the synthesis of disubstituted cyclodextrins (CDs) for the preparation of hybrid nanomaterials. The starting compound was 6^A,6^D-dihydroxy-per-*O*-benzyl- β -cyclodextrin. The free hydroxyl groups of cyclodextrin were used for preparation of disubstituted derivatives. The resulting compounds were measured by mass spectroscopy (MS), infra-red spectroscopy (IR) and nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR).

The introductory part of the literary research deals with cyclodextrins and their derivatives, their properties and uses mainly for catalytic applications. The next part deals with hybrid materials, especially the preparation of silica-based mesoporous nanomaterials using alkoxysilanes. The final part deals with the preparation of silylated derivatives of cyclodextrins.

Key words: cyclodextrins, disubstituted derivatives, hybrid material, silica-based mesoporous nanomaterials, silylation

Obsah

1	Úvod	11
2	Teoretická část	12
2.1	Cyklodextriny	12
2.1.1	Historie	12
2.1.2	Cyklodextriny – struktura a vlastnosti	13
2.1.3	Využití cyklodextrinů	16
2.1.4	Katalyzátory	17
2.2	Hybridní materiály	19
2.2.1	Příprava hybridních materiálů	20
2.2.2	Křemičité porézní hybridní materiály	21
2.2.3	Organosilany	24
2.2.4	Reakce alkoxyilanů a metoda sol-gel	25
2.2.5	Využití organosilanů	28
2.2.6	Využití hybridních materiálů	29
2.2.7	Aplikace hybridních materiálů v katalýze	29
2.3	Silylované deriváty cyklodextrinů	30
2.3.1	Syntéza disilylovaného cyklodextrinu	31
3	Experimentální část	32
3.1	Příprava per- <i>O</i> -benzyl- β -cyklodextrinu (sloučenina 1)	32
3.2	Příprava 6 ^A ,6 ^D -dihydroxy-per- <i>O</i> -benzyl- β -cyklodextrinu (sloučenina 2)	33
3.3	Příprava sloučeniny 3 (disilyl derivát β -CD)	33
3.4	Příprava 6 ^A ,6 ^D -di(<i>p</i> -toluensulfonyl)-per- <i>O</i> -benzyl- β -cyklodextrinu (sloučenina 4)	34
3.5	Příprava sloučeniny 5	35
4	Výsledky a diskuze	36
4.1	Příprava diol derivátu β -CD	36

4.2	Příprava disilylovaného derivátu β -CD pomocí 3-(triethoxysilyl)propyl isokyanátu	37
4.3	Příprava disilylovaného derivátu β -CD pomocí epoxidu.....	39
4.4	Příprava disilylovaného derivátu β -CD pomocí APTES	39
5	Závěr	43
	Seznam literatury:	44

Seznam zkratek

CD	cyklodextrin(y)
TIPS- β -CD	persubstituovaný 6- <i>O</i> -triisopropylsilyl- β -cyklodextrin
TBDMS- β -CD	persubstituovaný 6- <i>O</i> -tert-butyldimethylsilyl- β -cyklodextrin
PMO	periodické mesoporézní organosilikáty
TEOS	tetraethoxysilan
TMOS	tetramethoxysilan
APTES	3-aminopropyltriethoxysilan
DMF	dimethylformamid
DIBAL-H	diisobuthylaluminium hydrid
TLC	tenkovrstvá chromatografie
MS	hmotnostní spektroskopie
NMR	nukleární magnetická rezonanční spektroskopie
DMSO	dimethylsulfoxid
Bn	benzyl
Ts	tosyl
Me	methyl
Ar	aryl
Et	ethyl
IR	infračervená spektroskopie
r. t.	pokojová teplota

1 Úvod

Cyklodextriny díky jejich komplexačním schopnostem a téměř nulové toxicitě jsou využívány v potravinářství, farmacii, medicíně, kosmetice, v chemickém průmyslu a neustále nacházejí nové použití v běžném životě. Často jsou využívány deriváty cyklodextrinů, proto je značná část výzkumu v této oblasti zaměřena na modifikaci cyklodextrinů. Tato práce se zabývá přípravou derivátů cyklodextrinů, které je možné použít pro přípravu hybridních (křemičitých) nanomateriálů.

Na hybridní nanomateriály je zaměřována stále vyšší pozornost díky tomu, že umožňují kombinovat výhody anorganických materiálů jako je například mechanická odolnost nebo chemická stabilita společně s výhodami materiálů organických jako jsou snadná funkcionalizace či biokompatibilita. Podobně jako cyklodextriny, mají i hybridní nanomateriály široké pole uplatnění. Jedná se především o povrchové úpravy. Mezi nejčastěji využívané hybridní materiály patří křemičité porézní struktury, které umožňují významně zvětšit daný povrch. To je velmi výhodná vlastnost například katalyzátorů či sorbentů.

Cílem této práce bylo připravit disubstituované deriváty cyklodextrinů, které bude později možné zabudovat do křemičité porézní struktury. Výsledné použití tohoto materiálu by mělo zahrnovat enantioselektivní katalýzu.

2 Teoretická část

2.1 Cyklodextriny

2.1.1 Historie

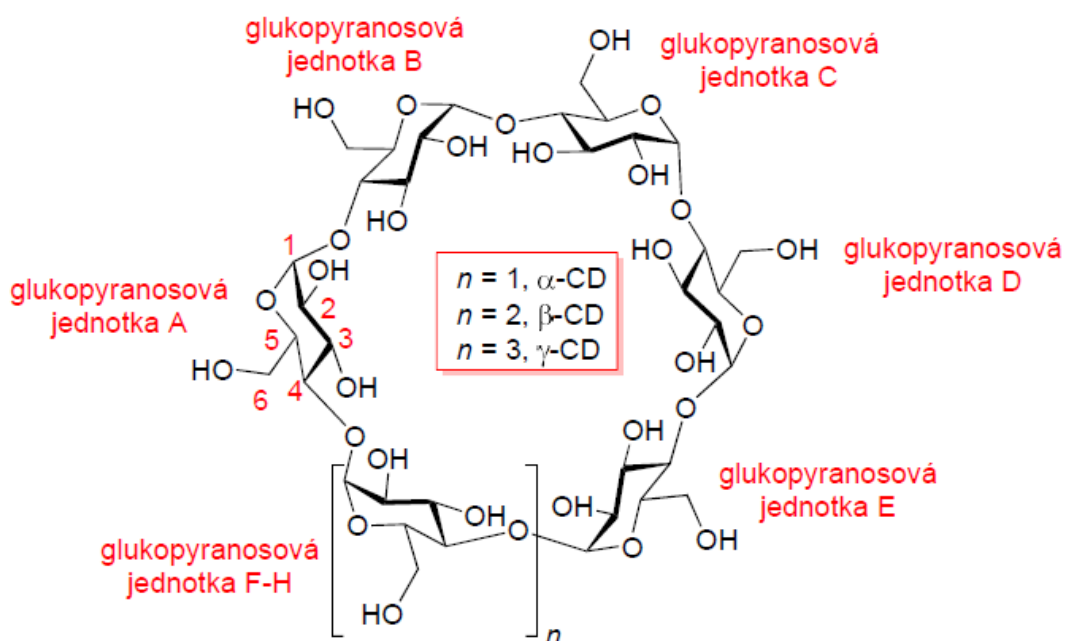
Cyklodextriny jsou cyklické oligosacharidy vzniklé enzymatickou degradací škrobu. Poprvé se o nich zmiňuje francouzský farmaceut a chemik Antoine Villiers krátce po roce 1890, který se zabýval především chemií sacharidů a alkaloidů (Villiers 1981). Villiers prováděl pokus týkající se degradace a redukce sacharidů za přítomnosti bakterií (*Bacillus amylobacter* pravděpodobně znečištěný kmenem *Bacillus macerans*). Obdržel tak roztok dextrinů, ve kterém se ale jako vedlejší produkt objevily i krystaly se zvláštními vlastnostmi. Villiers tuto doposud neznámou látku určil chybně jako $[C_6H_{10}O_5)_2 + 3H_2O]$ a vzhledem k podobným vlastnostem jako má celulóza ji nazval jako „cellulose“. Také zaznamenal, že se jedná o bílé krystaly, které jsou velmi málo sladké, mají vysokou optickou aktivitu (mnohem více než ostatní dextriny získané enzymatickou degradací škrobu). Při pokojové teplotě byly krystaly málo rozpustné, avšak rozpustnost se zvyšovala s teplotou. Popsal tak některé z vlastností cyklodextrinů. Dále se jimi však nezabýval a svůj výzkum zaměřil spíše na alkaloidy (Crini 2014).

Velmi důležitý byl také výzkum rakouského chemika a bakteriologa Franze Scharingera. Ten položil základ chemie cyklodextrinů a popsal jejich schopnost tvořit komplexy (Schardinger 1903). α - a β -cyklodextrin od sebe oddělil právě díky jejich schopnosti tvořit různě barevné komplexy s jódem (šedozelený komplex se suchým α -cyklodextrinem, který se v přítomnosti vody měnil na modrý, a červeno fialový až hnědý s β -cyclodextrinem). Schardinger předpověděl, že se jedná o cyklické oligosacharidy. Jeho předpověď byla potvrzena až o třicet let později pomocí rentgenové krystalografie. Byl to také právě Schardinger, kdo izoloval mikroorganismy produkující enzym, který katalyzuje přeměnu škrobu na cyklodextriny (cyklodextrin glykosyltransferázu), a určil,

že se jedná o *Bacillus macerans*. *Bacillus macerans* je stále nejčastěji využívaný zdroj tohoto enzymu pro výrobu cyklodextrinů. (Crini 2014)

2.1.2 Cyklodextriny – struktura a vlastnosti

Jak již bylo zmíněno výše, cyklodextriny jsou cyklické oligosacharidy vzniklé enzymatickou degradací škrobu. Skládají se ze šesti nebo více D-glukopyranosových jednotek spojených $\alpha(1-4)$ glykosidickou vazbou, viz obrázek 2.1. Tato vazba je stejná jako u amylosy, která je součástí škrobu. Typicky cyklodextriny obsahují šest, sedm nebo osm glukózových jednotek a podle toho se také označují jako α -, β -, nebo γ -cyklodextriny. Existují také cyklodextriny s nižším (Immel et al. 1995) či vyšším (Endo 2011; Larsen 2002) počtem glukopyranosových jednotek, ale jejich význam je omezený. Každý cyklodextrin má trochu odlišné vlastnosti, které porovnává tabulka 2.1. (Crini et al. 2018b)

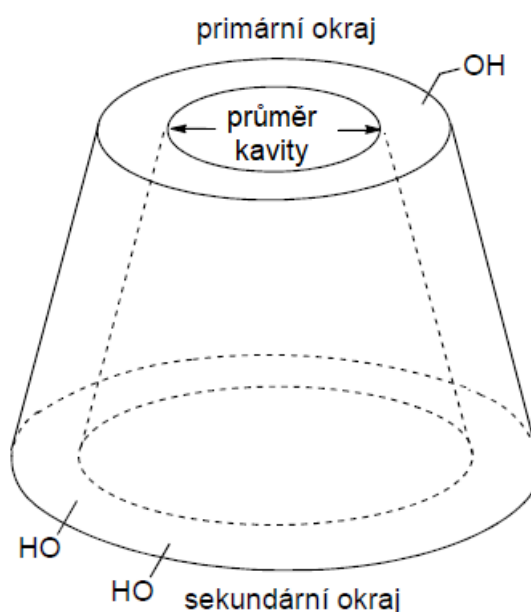


Obrázek 2.1: struktura cyklodextrinů

Tabulka 2.1: srovnání vlastností α -, β -, γ -cyklodextrinů (Del Valle 2004; Crini et al. 2018b)

Cyklodextrin	α	β	γ
Počet glukopyranosových jednotek	6	7	8
Molární hmotnost [g/mol]	972	1135	1297
Rozpustnost ve vodě při 25 °C [g/l]	145	185	232
Vnější průměr [Å]	14,6	15,4	17,5
Průměr kavity [Å]	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Objem kavity [Å ³]	174	262	427
Nejvyšší možný počet molekul vody uvnitř kavity	8	12	17
Výška kavity [Å]	7,9	7,9	7,9

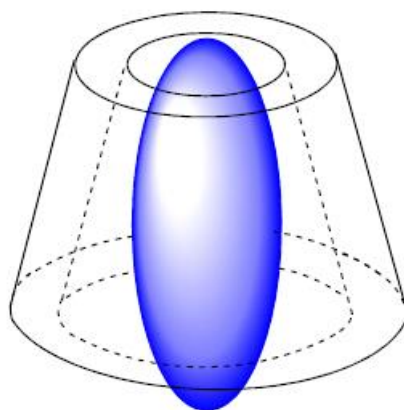
Cyklodextriny mají tvar dutého komolého kužele. Glukózové jednotky jsou spojeny kovalentně přes atom kyslíku a výsledný tvar udržují vodíkové můstky mezi sekundárními hydroxylovými skupinami přiléhajícími jednotek na širší straně kužele. Primární hydroxylové skupiny jsou umístěné na jeho užším okraji. Uvnitř celého cyklodextrinu je lipofilní kavita, ale vnější část cyklodextrinu je hydrofilní, viz obrázek 2.2 (Fourmentin et al. 2018; Del Valle 2004).



Obrázek 2.2: tvar cyklodextrinů

Díky lipofilní kavitě mohou cyklodextriny vytvářet inkluzní komplexy. Často jsou tyto komplexy označovány jako systém hostitel-host (anglicky „host-guest“). Hostitel je většinou větší molekula, která obsahuje dutinu, do které se více či méně zanoří

molekula menší neboli host a společně tak vytvářejí komplex hostitel-host. Objevitelé těchto komplexů jsou Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn a Charles J. Pedersen, kteří za objevy v této oblasti chemie získali v roce 1987 Nobelovu cenu (Cram 1988; ANON. 1987). Cyklodextriny mají funkci hostitele. Host často bývá držen uvnitř kavity, ale v některých případech může host interagovat pouze s atomy na okraji molekuly cyklodextrinu. Interakce, které tvoří inkluzní komplex, patří vždy mezi nevazebné. Původně se předpokládalo, že tyto inkluzní komplexy vznikají především díky hydrofobním interakcím, kdy jsou z lipofilní kavity vyloučeny polární molekuly vody a jsou nahrazeny jinými nepolárními molekulami, a tak by byla snížena energie systému (Szejtli 1998). Později se ale ukázalo, že při tvorbě komplexů vznikají i další nevazebné interakce. Patří mezi ně elektrostatické interakce, van der Waalsovy interakce nebo vodíkové můstky. Stabilita výsledného komplexu závisí na síle těchto interakcí, ale záleží také na geometrii hosta a cyklodextrinu (nebo jeho derivátu) (Liu a Guo 2002). Pokud je molekula hosta dostatečně malá, může se jich do kavity vejít více. Někdy je ale host naopak příliš veliký a na jednu molekulu hosta případnou třeba dvě molekuly cyklodextrinu. Nejčastější poměr cyklodextrin:host je však 1:1, kdy na jeden cyklodextrin připadá jeden host, viz obrázek 2.3.



Obrázek 2.3: komplex cyklodextrin:host v poměru 1:1

Hydroxylové skupiny cyklodextrinu mohou být nahrazeny různými substituenty. Substituce se používá pro změnu vlastností cyklodextrinů jako je rozpustnost, stabilita komplexů atd. Například čistý cyklodextrin se ve vodě rozpouští poměrně málo (při pokojové teplotě se ve 100 ml vody rozpustí jen 1,9 g), zatímco per-*O*-methyl- β -cyklodextrin je ve vodě rozpustný výrazně více (při pokojové teplotě se ve 100 ml vody rozpustí

24 g). Na volbě substituentů (a na stupni substituce) také velmi závisí stabilita inkluzních komplexů nebo toxicita CD (Řezanka 2018).

2.1.3 Využití cyklodextrinů

Hlavní využití cyklodextrinů (a jejich derivátů) spočívá v jejich schopnosti vytvářet komplexy s hosty. Možností využití cyklodextrinů je skutečně nepřeberné množství (Crini et al. 2018a). Cyklodextriny například dokáží do určité míry potlačit těkavost látek. Toho se využívá při výrobě parfémů, různých osvěžovačů nebo u čisticích prostředků, kde je žádoucí, aby se vůně uvolňovala dlouhodobě (Marques 2010). V kosmetice je také velmi často cyklodextrinů využíváno pro převod tekutých substancí do podoby prášku. Toho se využívá v zubních pastách, tělových krémech, ale také při výrobě papírových utěrek nebo kapesníků (Loftsson et al. 1999; Buschmann a Schollmeyer 2002). Navíc deriváty cyklodextrinů, ať už v podobě inkluzních komplexů nebo samostatně, mohou působit antibakteriálně (Woo et al. 1999). V potravinářství se cyklodextriny používají k zamaskování nepříjemných chutí či nežádoucích pachů a mohou například snížit hořkost některých látek. (Hedges 1998; Szejtli 1998; Astray et al. 2009). β -cyklodextrin se využívá jako přídatná látka pod označením E 459.

Velmi podstatné je použití cyklodextrinů ve farmaceutickém průmyslu (Irie a Uekama 1999; Davis a Brewster 2004). Používají se především k ovlivnění rozpustnosti léčiva v daném systému nebo ke zvýšení stability léčivé formy. Také se používají pro prodloužení účinku léku, k postupnému uvolňování účinné látky nebo k ovlivnění vedlejších efektů (Challa et al. 2005; Kurkov a Loftsson 2013; Conceicao et al. 2018). Kromě použití přímo v lékové formě je zkoumáno i využití cyklodextrinu v materiálech, které se využívají v lékařství, například do hydrogelů, které je poté možné použít v hydrogelových náplastech (Osaki 2019; Appel et al. 2012). Cyklodextriny navíc mají veliký potenciál jako alternativní forma léčby rakoviny oproti klasické léčbě chemoterapií. Takto by mohly sloužit jak speciálně upravené deriváty cyklodextrinů, které by samy působily proti rakovině, nebo mohou být využity pro dopravu léčiva přímo k nádorové tkáni (Qiu et al. 2017). Příkladem již poměrně běžně používaného (ačkoli stále velmi drahého) léčiva založeného na cyklodextrinech je sugammadex (Donati 2008). Je to vysoce účinný

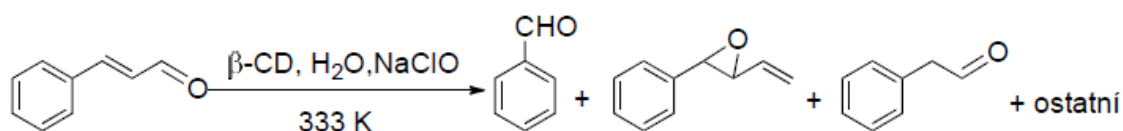
prostředek, pomocí kterého se po anestezii zruší neuromuskulární blokáda navozená rokuroniem (nebo vekuroniem u dospělých).

Cyklodextriny a jejich deriváty dále vykazují velmi dobré vlastnosti při rozdělování racemických směsí, jelikož obsahují desítky stereogenních center. Deriváty cyklodextrinů jsou v tomto odvětví více upřednostňovány, protože bývají oproti nesubstituovaným cyklodextrinům lépe rozpustné a více selektivní. Využívají se nejen pro různé typy chromatografie (kapalinová, plynová nebo chromatografie na tenké vrstvě) (Huang et al. 2018; Li a Purdy 1992; Jandera 2011), ale také při elektroforéze (Řezanka et al. 2014; Adly et al. 2016; Zhu a Scriba 2016; Saz a Marina 2016).

2.1.4 Katalyzátory

Díky lipofilní kavitě, která je navíc chirální, bývají cyklodextriny široce používány jako umělé enzymy, kdy mohou fungovat tak, že hostitel (cyklodextrin) vytvoří komplex s hosty, reaguje s nimi, a nakonec uvolní produkty. Ačkoli se cyklodextrin reakce účastní, vystupuje z ní ve stejné podobě, v jaké do ní vstoupil (Bai et al. 2017).

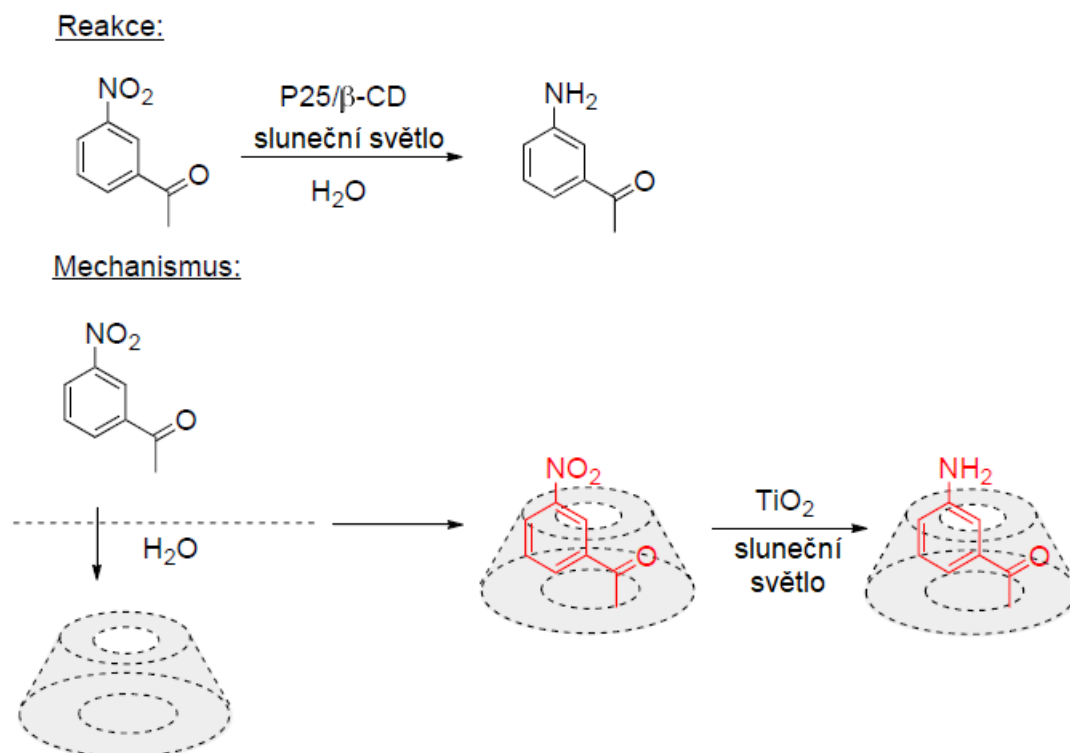
Mezi běžné reakce organické chemie patří oxidace. Například Chen a Ji (2011) studovali oxidaci cinnamaldehydu. Za použití β -CD se podařilo reakci nejen urychlit, ale také se zvýšil výtěžek reakce až na 76 %, zatímco výtěžek reakce bez použití β -CD byl v rozmezí od 31 % do 62 %. Reakci ukazuje obrázek 2.4.



Obrázek 2.4: oxidační reakce katalyzovaná β -CD

Proces oxidace se v reakčních směsích objevuje současně s procesem redukce, která také patří mezi základní reakce organické chemie. Velice zajímavý inkluzní komplex vytvořil Kakroudi et al. (2014). Jde o komplex β -CD a nanočástic titanu pro fotochemickou redukci aromatických nitrosloučenin za působení slunečního světla, viz obrázek 2.5. Aromatické nitrosloučeniny patří mezi značně rozšířené polutanty životního prostředí

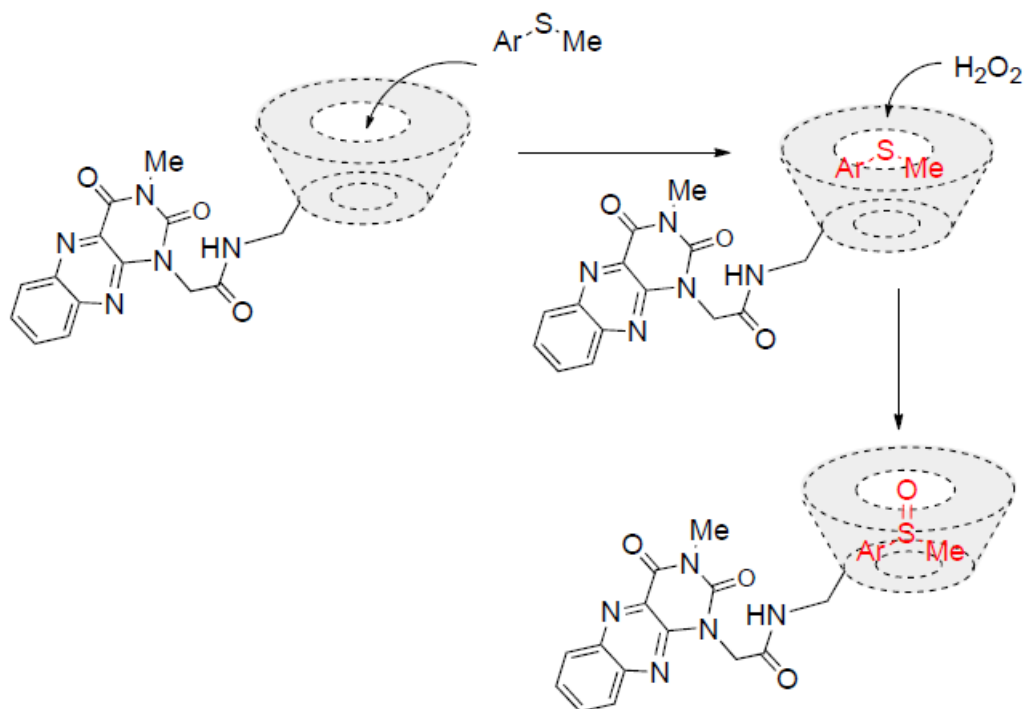
(Kovacic a Somanathan 2014). Vytvořený systém (anglicky označovaný jako "Green Nest") je ekologický a vysoce účinný.



Obrázek 2.5: redukční reakce katalyzovaná β-CD

Cyklodextriny se dále využívají pro katalýzu adičních (Alupej et al. 2005), substitučních (Kiasat a Nazari 2012) či hydrolytických (Andrés a de Rossi 2003) reakcí. Navíc se ukazují jako vysoce účinné chirální katalyzátory. Mojr et al. (2010) připravili komplex β-cyklodextrin-flavin jako supramolekulární katalyzátor pro syntézu některých sulfoxidů

v podobě čistých enantiomerů, viz obrázek 2.6. Tyto enantiomery jsou dále používány například opět pro chirální katalýzu nebo pro syntézu léčiv.



Obrázek 2.6: mechanismus reakce katalyzované komplexem β -cyklodextrin-flavin

Dalším příkladem chirálních sloučenin využitelných ve farmacii pro syntézu alkaloidů či nových léčiv jsou primární aminy (Nugent a El-Shazly 2010). Pro jejich přípravu využil Asahara et al. (2014) silylové deriváty cyklodextrinů (konkrétně nanočástice připravené z persubstituovaného 6-*O*-triisopropylsilyl- β -cyklodextrinu (TIPS- β -CD)) a persubstituovaného 6-*O*-tert-butyldimethylsilyl- β -cyklodextrin (TBDMS- β -CD). Podařilo se mu tak získat téměř úplně čisté enantiomery primárních aminů.

Silylované cyklodextriny bývají využity pro syntézu hybridních křemičitých poréz-
ních nanomateriálů (Farjadian et al. 2019; Yi et al. 2018; Vallet-Regí et al. 2011). A právě hybridním materiálům se bude tato práce v následující části věnovat.

2.2 Hybridní materiály

V roce 1946 archeologové poprvé objevili pozůstatky mayského města Bonampak. Našli zde působivou kolekci fresek, které jsou charakteristické zářivou intenzivní modrou barvou. Tento tehdy neidentifikovatelný pigment, který ani po 12 staletí

nevyblednul, začal být známý jako mayská modř. Ta vykazuje nejen odolnost vůči biodegradaci, ale také nebývalou stálost při vystavení kyselinám, zásadám a organickým rozpouštědlům (Gómez-Romero a Sanchez 2005). Až po přibližně padesáti letech od tohoto objevu bylo zjištěno, že mayská modř je hybridní organicko-anorganický materiál, který je složený z molekul přírodního modrého barviva známého jako indigo. Molekuly indiga byly obalené kanálky z jílovitého minerálu palygorskitu. Je to tedy lidmi vyrobený materiál, který kombinuje barevnost organického pigmentu s odolností anorganického minerálu (Gómez-Romero a Sanchez 2005).

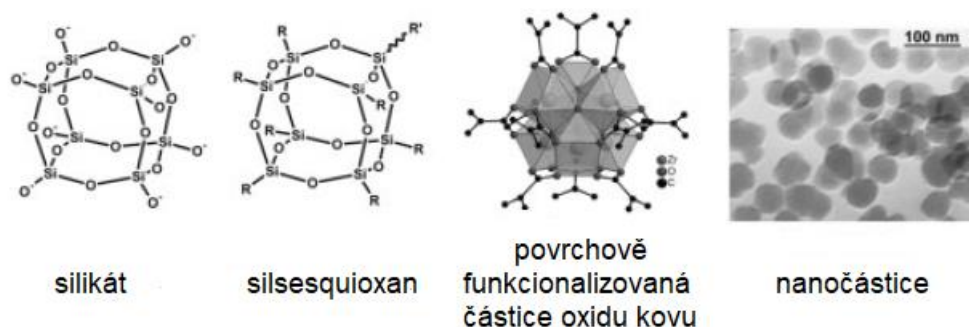
Jakmile bylo analyticky možné porozumět struktuře mayské modři, stal se tento pigment inspirací pro výrobu dalších hybridních materiálů (Gómez-Romero a Sanchez 2005). Jedná se o materiály, které obsahují dvě části smíšené na molekulární úrovni. To vede k výrazným změnám mechanických, tepelných a chemických vlastností (Loy 2006). Obvykle je jedna z těchto složek anorganická a druhá organická. Hybridní materiály se rozdělují na dvě třídy. Do třídy I spadají takové materiály, které vykazují slabé interakce mezi jednotlivými fázemi, jako jsou van der Waalovy síly, vodíkové můstky nebo slabé elektrostatické interakce. Do třídy II spadají takové materiály, kde je organická složka navázána na anorganickou pomocí kovalentních vazeb (Judeinstein a Sanchez 1996).

2.2.1 Příprava hybridních materiálů

Existují dva odlišné přístupy používané pro vytváření hybridních materiálů – metoda stavebních bloků a metoda *in situ*. Použijí se buď již předem vytvarované bloky, které spolu reagují a vytvářejí konečný hybridní materiál (prekurzory stále zachovávají alespoň částečně svoji původní integritu). Nebo jsou obě konstrukční jednotky vytvořeny z prekurzorů, které spolu vytvoří síť. Obě možnosti přípravy popsal Guido Kickelbick ve své knize *Hybridní materiály - Syntéza, charakterizace a aplikace (Hybrid materials. Synthesis, Characterization and Applications.)* (Kickelbick 2006).

Při použití metody stavebních bloků si stavební bloky během celého procesu alespoň částečně zachovávají svoji molekulární integritu. To znamená, že strukturní jednotky, které se nacházejí ve výchozím materiálu, nalezneme i ve výsledném hybridním materiálu. Vlastnosti jednotek se tak přenášejí a stávají se tak vlastností i nového materiálu. Typickým příkladem takovýchto předdefinovaných bloků jsou modifikované anorganické klastry nebo nanočástice reagující s organickými skupinami, viz obrázek 2.7.

Klastry jsou obvykle složeny alespoň z jedné funkční skupiny, která umožňuje reakci s organickou skupinou například pomocí kopolymerace. Tvar výsledného materiálu závisí na počtu funkčních skupin na povrchu stavebních bloků. Například dvě reaktivní skupiny na povrchu jednoho klastru povedou k vytvoření řetězce. Ale tři a více reaktivních skupin povedou již k zesíťované struktuře.



Obrázek 2.7: příklady předdefinovaných bloků (Kickelbick 2006)

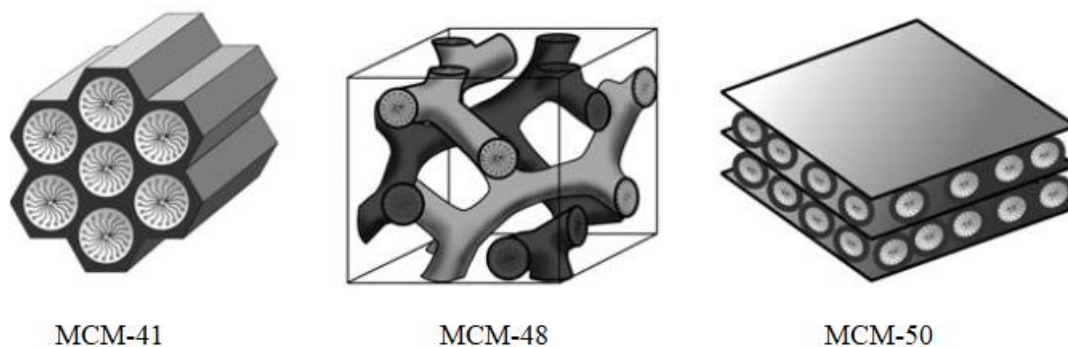
Metoda stavebních bloků umožňuje relativně snadno předpovědět vlastnosti výsledného materiálu. Navíc si stavební bloky můžeme již dopředu upravit tak, jak je potřeba. To patří k velikým výhodám této metody.

Narozdíl od přípravy materiálů pomocí stavebních bloků, je metoda *in situ* založena na chemické přeměně prekurzorů během přípravy materiálu. Příkladem může být příprava organických polymerů nebo příprava anorganické složky metodou sol-gel. Během těchto procesů se samostatné molekuly stávají součástí multidimensionálních struktur, což často vede ke ztrátě původních vlastností prekurzorů. Vlastnosti výsledného materiálu jsou určeny nejen volbou prekurzorů, ale také reakčními podmínkami. Je tedy klíčové kontrolovat jednotlivé kroky celého výrobního procesu, protože změna jednoho parametru může vést ke značně odlišným produktům. Například produkt metody sol-gel je silně závislý na pH, při kterém probíhá hydrolyza a kondenzace.

2.2.2 Křemičité porézní hybridní materiály

V roce 1992 vynalezla společnost ExxonMobil skupinu mesoporézních materiálů dnes známých jako M41S (Kresge et al. 2004). Jednalo se o křemičité materiály, které začaly být používány jako molekulární síta s póry o velikosti přibližně od 2 do 10 nm. Mezi nejznámější zástupce této třídy nanomateriálů patří MCM-41 (hexagonální tvar),

MCM-48 (kubický tvar) a MCM-50 (laminární struktura), viz obrázek 2.8, (Hoffmann et al. 2006).



Obrázek 2.8: křemičité porézní nanomateriály (Hoffmann et al. 2006)

Pro syntézu těchto materiálů se využívá supramolekulární agregace molekul surfaktantu (například dlouhý řetězec alkyltrimethylamonium halogenidu). Tento surfaktant řídí strukturu výsledné částice. Molekuly křemičitého prekursoru totiž kopírují tvar molekulárního řetězce surfaktantu. Mesoporézní materiál získáme odstraněním surfaktantu extrakcí nebo vypálením.

Výhodou těchto mesoporézních materiálů je možnost kombinace vysokého počtu možných organických funkcionalizací s teplotně stabilním a mechanicky odolným anorganickým substrátem, což je mimořádně výhodné pro užití v heterogenní katalýze. Porézní hybridní materiály vyrobené z organosilanů můžeme syntetizovat třemi různými způsoby. Prvním způsobem je následná funkcionalizace mesoporézního oxidu křemičitého. Tato metoda se nazývá „roubování“ (grafting). Druhým možným způsobem přípravy je přímá syntéza a třetí možností je příprava periodických mesoporézních organosilikátů (PMO) (Hoffmann et al. 2006).

Pokud je pro přípravu použito roubování, vytváří se nejprve mesoporézní křemičitá struktura nejčastěji z tetraalkoxysilanu (např. TEOS, tetraethoxysilan). Na povrchu tak vznikají volné silanolové skupiny, které následně reagují s organosilany typu $(R'O)_3SiR$ nebo méně často s chlorosilany $ClSiR_3$ či silazany $HN(SiR_3)$. Výhodou tohoto postupu je, že zůstává zachován tvar původní částice i jejích pórů, ačkoli velikost pórů se zmenší o velikost nově navázané skupiny. V extrémních případech může dojít až k uzavření pórů, čehož může být využito pro odstranění toxických či kontaminujících látek z životního prostředí nebo naopak pro distribuci chemicky aktivních látek (nebo léčiv). Jako příklad

mohou sloužit částice MCM-41 funkcionalizované molekulami kumarinu, které připravil Mal et al. (Mal et al. 2003a; 2003b)

V případě, kdy se pro přípravu používá přímá syntéza, mesoporézní struktura nevzniká jen z tetraakloxyasilanu (TEOS nebo TMOS), ale zároveň také z organosilanu typu $(R'O)_3SiR$ (opět za přítomnosti surfaktantu, který řídí tvar výsledné supramolekulární struktury). Jednou z nevýhod této metody je složitější odstranění surfaktantu z pórů, protože hrozí poničení organické skupiny, která je navázána na povrchu materiálu. Nicméně díky této metodě je možné funkcionalizovat silikát velmi složitými či komplexními organickými molekulami, které tak celému materiálu propůjčují chelatační nebo adsorpční vlastnosti. Například Huq a Mercier (2001) připravili cyklodextriny funkcionalizovaný křemičitý materiál. Jelikož všechny pokusy o přípravu tohoto materiálu metodou roubování byly neúspěšné, nejprve na jednotku CD navázali APTES a ten dále kondenzoval s TEOS. CD navázaný na křemičitý substrát je schopný adsorbovat *p*-nitrofenol z vodných roztoků.

Speciální metoda se využívá pro přípravu PMO. Na rozdíl od materiálů vznikajících pomocí předchozích dvou metod, kdy byly organické skupiny navázány až na povrchu, u PMO jsou organické skupiny zabudovány přímo do stěn mesoporézního materiálu. Syntéza těchto organosilikátů probíhá za přítomnosti prekurzorů přemostěných organosilikátů typu $(R'O)_3Si-R-Si(OR')_3$. První PMO byly připraveny roku 1999 třemi na sobě nezávislými skupinami (Inagaki et al. 1999; Melde et al. 1999; Asefa et al. 1999). Jedná se o materiál, který má vysoký potenciál pro technické aplikace například v oblasti katalýzy, adsorpce, chromatografie, nanoelektroniky nebo při přípravě systémů pro aktivní uvolňování sloučenin (např. léčiv). Navíc při použití chirálních skupin či molekul pro funkcionalizaci (buď navázaných na povrchu nebo uvnitř stěn tvořících póry jako u PMO) vznikají materiály, které patří mezi nejlepší kandidáty pro výrobu heterogenních asymetrických katalyzátorů. Například cyklodextriny, jako chirální sloučeniny, bývají

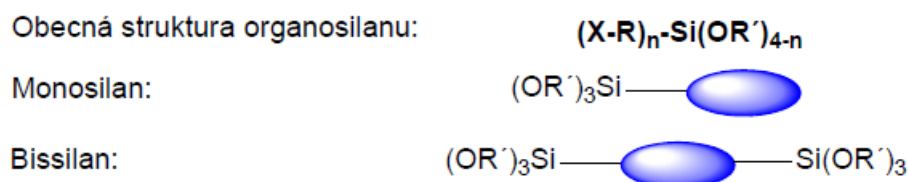
navázány na křemičitý substrát a zkoumá se jak jejich schopnost adsorpce, tak enantioselektivní katalýzy (Trofymchuk et al. 2016; Asahara et al. 2014).

Pro přípravu křemičitých hybridních materiálů se nejvíce využívají organosilany, především pak alkokysilany.

2.2.3 Organosilany

Monomerní sloučeniny křemíku s vodíkem jsou označovány jako silany. Poprvé byly použity v roce 1940 pro připojení polyesterové sloučeniny ke sklu. Zpočátku se jednalo o velmi pevné spojení, které ale časem sláblo. Tento problém vyřešilo použití organosilanů, které je také možné použít pro povrchovou úpravu skla. Avšak organosilany obsahují kromě anorganické části i část organickou. Za použití organosilanů jako spojovacích činidel již pevnost připojení s časem neklesala. Polyesterová sloučenina tak byla připojena k povrchu skla pevně a trvale (Materne et al. 2012).

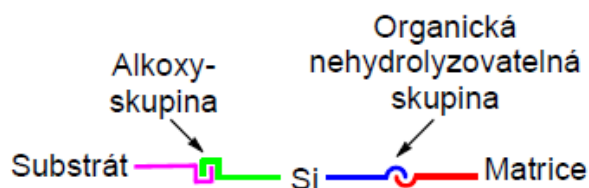
Jako organosilany označujeme sloučeniny, které obsahují ve své struktuře alespoň jednu vazbu křemík-uhlík (Si-C). Pokud tuto vazbu obsahují právě jednu, označujeme takové sloučeniny jako monosilany, pokud mají právě dvě vazby Si-C, mluvíme o bissilanech. Na obrázku 2.9 je znázorněna obecná struktura molekuly organosilanu (Materne et al. 2012).



Obrázek 2.9: struktura organosilanů

Díky tomu, že monosilany mají dvojí reaktivitu (mají dvě reaktivní skupiny), slouží tyto molekuly velmi často jako „most“ mezi organickými a anorganickými látkami, viz obrázek 2.10, a vytvářejí tak hybridní materiály. Vazba mezi organickou a anorganickou částí materiálu je pevná, takže se organosilany využívají také tam, kde je potřeba zvýšit adhezi mezi jednotlivými složkami materiálu. Bissilany se často využívají pro syntézu přemostěných polysilsequioxanů, které vznikají metodou sol-gel a vytvářejí křemičitou síť, která obsahuje organické (alkoxy) funkční skupiny. Tyto materiály jsou velmi vhodné

pro chirální katalýzu nebo do chromatografických kolon pro rozdělení racemické směsi na jednotlivé enantiomery.



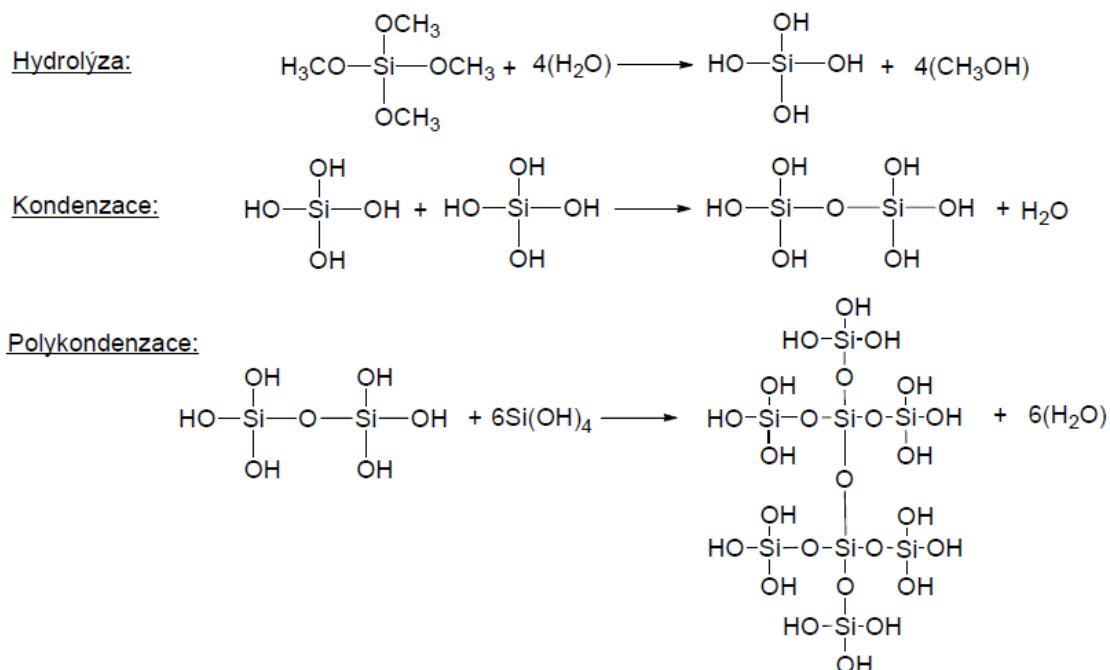
Obrázek 2.10: funkce organosilanu jako spojovacího činidla mezi organickou a anorganickou látkou

2.2.4 Reakce alkokysilanů a metoda sol-gel

Alkokysilany dokáží velmi snadno hydrolyzovat a následně kondenzovat. Toho využívá metoda sol-gel. Jde o proces, ve kterém se z kapalné fáze (solu) stává fáze pevná (gel). Obecně soly jsou disperzní roztoky koloidních částic (pevné částice o velikosti 1-100 nm) (Hench a West 1990; Davies a Rideal 1961). Gel je propojená rigidní síť s póry v submikroskopickém měřítku. Tuto síť tvoří polymerní řetězce, jejichž délka je větší než mikrometr (Hench a West 1990).

Proces probíhá v několika krocích. Nejdříve musí být vytvořen roztok, ve kterém bude probíhat hydrolyza. Například tekutý alkokysilan je smíchán s vodou. Tím v roztoku může proběhnout hydrolyza, při které vznikají z alkokysilanů silanoly. Silanoly spolu dále kondenzují za vzniku siloxanových vazeb. Takto vzniklé poměrně malé molekuly

spolu dále polykondenzují za vzniku křemičité sítě. Tyto reakce jsou znázorněny na obrázku 2.11. Vedlejší nízkomolekulární produkty zůstávají v pórech sítě.



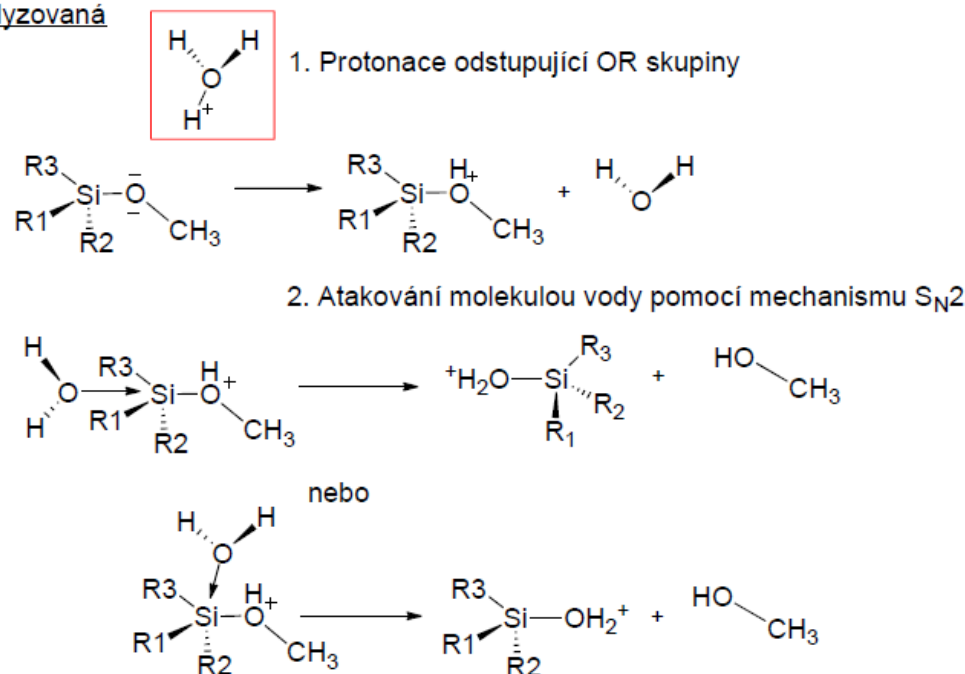
Obrázek 2.11: reakce probíhající během metody sol-gel

Dokud má sol nízkou viskozitu, je možné nalít ho do formy o požadovaném tvaru nebo jej nanést na povrch, který takto chceme upravit. Následně probíhá gelace, kdy vzniká z roztoku pevná látka. Ta se dále suší, aby se odstranily přebytečné molekuly vody a rozpouštědla a aby došlo k chemické stabilizaci. Výsledný materiál je amorfní a strukturou je ekvivalentní sklu, které se vyrábí tavením nebo spékáním křemene. Metoda sol-gel ale umožňuje mnohem vyšší kontrolu nad povrchem materiálu. Navíc celý proces probíhá za mnohem nižších teplot než jaké jsou potřeba při tradiční výrobě skla (hydrolýza a kondenzace mohou probíhat za pokojové teploty, při vysoušení se teplota zvedá na 100 – 180 °C (Hench a West 1990).

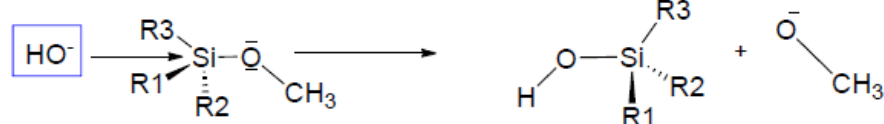
Organosilany hydrolyzují velmi snadno se vzdušnou vlhkostí nebo s hydroxylovými skupinami substrátu. Hydrolytické reakce bývají proto buď kyselé nebo zásaditě katalyzovány. Při kyselé katalýze dochází k protonaci odstupující alkoxy skupiny a následné substituci typu S_N2. Oproti tomu při zásadité katalýze je křemík atakován hydroxylovým aniontem a alkoxy skupina je následně nahrazena hydroxylovou. Mechanismy kyselé i zásadité katalýzy jsou ukázány na obrázku 2.12. Rychlost hydrolýzy (ať už kyselé nebo bazicky katalyzované) ovlivňují organické skupiny, které jsou navázány na atom

křemíku. Například pokud je na křemíku navázán silný akceptor elektronů, celá bazicky katalyzovaná hydrolýza bude probíhat výrazně rychleji. Stejně tak i změnou pH můžeme ovlivnit rychlost celé reakce (Materne et al. 2012).

Kysele katalyzovaná hydrolýza:



Bazicky katalyzovaná hydrolýza:



Obrázek 2.12: mechanismus kysele a bazicky katalyzované hydrolýzy

V okamžiku, kdy začíná probíhat hydrolýza, může začít i kondenzace. Časový průběh obou těchto reakcí ovlivníme změnou pH. Volba optimálního pH může být poměrně náročná, protože ideální pH pro hydrolýzu není totožné s ideální hodnotou pH pro kondenzaci. Proto je často potřeba najít vyhovující reakční podmínky pro každou specifickou reakci zvlášť. Při volbě podmínek reakce je vhodné brát v úvahu i následné použití materiálu (Materne et al. 2012).

Procesem sol-gel se z organotrihalosilanů nebo z organotrialkoxysilanů vytvářejí oligosilsesquioxany nebo polysilsesquioxany (záleží na počtu strukturních jednotek). Jak již bylo zmíněno, polysilsesquioxany, o kterých je v literatuře první zmínka už v 19. století, slouží jako základní síťující činidlo, díky kterému je možné zabudovat do anorganického materiálu organickou složku. Vzhledem ke komerční dostupnosti značného

množství silanů a poměrně jednoduché přípravě jsou silsesquioxany značně univerzální a díky tomu i velmi často využívané pro výrobu hybridních materiálů metodou sol-gel (Loy 2006).

Vlastnosti polysilsesquioxanů je velmi těžké popsat, protože do značné míry závisí na organických skupinách, které byly použity k jejich funkcionalizaci. Obecně ale mívají tepelnou stabilitu kolem 500 °C (záleží však na stabilitě organické složky silanu). Nukleofilní skupiny, jako jsou například aminy, usnadňují rozrušování vazeb polysilsesquioxanů, zejména při vyšších teplotách (Shea a Loy 2001).

Polysilsesquioxany často slouží k modifikaci povrchů. Dusíkaté sloučeniny silsesquioxanů se využívají v ochranných povlácích kovových povrchů (Alfaya a Gushikem 1999; Fujiwara et al. 2001). Alkylsilsesquioxanové roztoky (udržované při pH 4) jsou používány pro hydrofóbní úpravy skla (Loy 2006). Navíc bylo nedávno prokázáno, že materiály pro chromatografické kolony využívající metylsilsesquioxanů, částic oxidu křemičitého a ethylenem přemostěných polysilsesquioxanů překonaly silikátový nebo povrchově modifikovaný oxid křemičitý používaný v chromatografiích (Qiao et al. 2016; Zajickova 2017). Aplikací polysilsesquioxanů je však příliš velké množství, než aby byly všechny zmíněny.

2.2.5 Využití organosilanů

Organosilany se využívají často pro povrchové úpravy nebo jako spojovací prostředky mezi organickým polymerem a anorganickým materiálem. Například se jedná o křemičitá vlákna nebo anorganická plniva zabudovaná do plastů nebo kaučuků. Organosilany se dále využívají k posílení adheze v barvách, inkoustech, povrchových povlácích, lepidlech, tmelech atd. Při použití správného organosilanu se tak z nepřilnavého materiálu stane materiál, který si zachová potřebnou adhezi i navzdory například vysoké teplotě, ponoření do vody nebo UV-záření. Navíc, pokud použijeme organosilany s hydrofóbní organickou skupinou, které jsou připojeny na anorganický materiál, bude celý tento materiál hydrofóbní. Toho se využívá při výrobě hydrofóbních anorganických práškových částic, které se používají k vytvoření disperze s organickými polymery. U organických polymerů se využívají trialkoxysilany pro posílení zesíťované struktury. Dále se organosilany využívají k vychytání vlhkosti v systémech, které jsou na vlhkost citlivé,

nebo mohou být použity jako katalyzátory (Materne et al. 2012). U většiny těchto využití se jedná právě o hybridní systémy.

2.2.6 Využití hybridních materiálů

V molekulárním inženýrství je možné připravit téměř nekonečný počet hybridních materiálů. Stačí vybrat z velkého množství anorganických substrátů a obrovské škály organických sloučenin. Vhodnou volbou organického nebo organokovového činidla je možné modifikovat povrch pevných látek. Následně je často změněna jak chemická reaktivita těchto látek, tak fyzikální charakteristika (př. optické, magnetické, elektrické a elektrochemické vlastnosti). Kombinace organického činidla (jako hosta) s anorganickým hostitelem dovoluje flexibilní a sofistikované konstrukce hybridních systémů, protože výsledné synergické chování obou složek umožňuje vývoj nových fyzikálně-chemických zařízení, jako například vysoce specifické molekulární sorbenty (molekulární síta), selektivní katalyzátory pro enantiosektivní syntézu, fotoaktivní interkalační zařízení, elektroaktivní nanokompozity, atd. (Ruiz-Hitzky 2005).

2.2.7 Aplikace hybridních materiálů v katalýze

Katalytické reakce hrají v současné době velmi důležitou roli. Přibližně 90 % chemických výrobních procesů, a dokonce více než 20 % všech průmyslových procesů zahrnují v syntéze kroky vyžadující katalýzu (Hüsing 2007). Pro heterogenní katalýzu se nejčastěji využívají katalyzátory z pevných porézních materiálů. Mezi výhodami pevných katalyzátorů je snadná separovatelnost z reakce (například filtrací) a je poměrně snadné je recyklovat a používat opakovaně. Navíc velikostí či tvarem pórů je možné ovlivnit regio- a stereospecifické reakce. Oproti organickým katalyzátorům, anorganické katalyzátory neobtnají a vylouhování katalyticky aktivních sloučenin lze snadno zabránit pomocí kovalentně navázaného organického činidla na anorganický nosič. U porézních katalyzátorů je pozorována lepší regio- a stereoselektivita, než u materiálů bez pórů. Nicméně pro každou katalytickou reakci je třeba pečlivě vybrat správnou velikost pórů. Mezi reakce, kde se používají porézní katalyzátory, patří kyselá či bazická katalýza,

oxidace, redukce, enantioselektivní katalýza nebo stereospecifická polymerizace (Hüsing 2007)

2.3 Silylované deriváty cyklodextrinů

Mezi nejčastější důvody silylace cyklodextrinů patří ochránění -OH skupin CD. Navíc takto upravené cyklodextriny vykazují zajímavé komplexační vlastnosti, které je možné využít v katalýze nebo pro odstraňování aromatických látek z vody (Harabagiu et al. 2004; Trofymchuk et al. 2016). Hydrofilita CD se snižuje se vzrůstajícím stupněm silylace (a stejně tak se snižuje rozpustnost v DMF). Persilylované CD mají většinou podobu bílého prášku, který je nerozpustný v polárních rozpouštědlech, ale je vysoce rozpustný v petroleji, etheru, toluenu a chloroformu. Vyšší stupeň silylace hydroxylových skupin ovlivňuje konformace celého CD či jeho glukopyranosových jednotek. Všechny persilylované deriváty CD jsou tepelně stabilní. Teplota, při které se rozkládají silylované α - a β -CD je kolem 380 °C, zatímco bez silylových skupin se teplota rozkladu pohybuje kolem 315 °C. Většinou CD a jejich deriváty mají krystalickou strukturu. Pro některá využití například v biologických systémech je však potřeba tekuté fáze, čehož lze dosáhnout například určitou silylací beta-CD (Gatiatulin et al. 2017).

Značné úsilí je věnováno zabudování cyklodextrinů do křemičité porézní konstrukce. Takové materiály vykazují totiž vynikající vlastnosti pro katalýzu či adsorpci (například pro čištění vod a ovzduší). Tyto materiály je možné vytvořit pomocí metody sol-gel. Buď je nejprve vytvořena křemičitá struktura, která je následně funkcionalizována cyklodextriny nebo je nejprve připraven silylovaný CD a s touto sloučeninou poté probíhá sol-gel reakce (Trofymchuk et al. 2016).

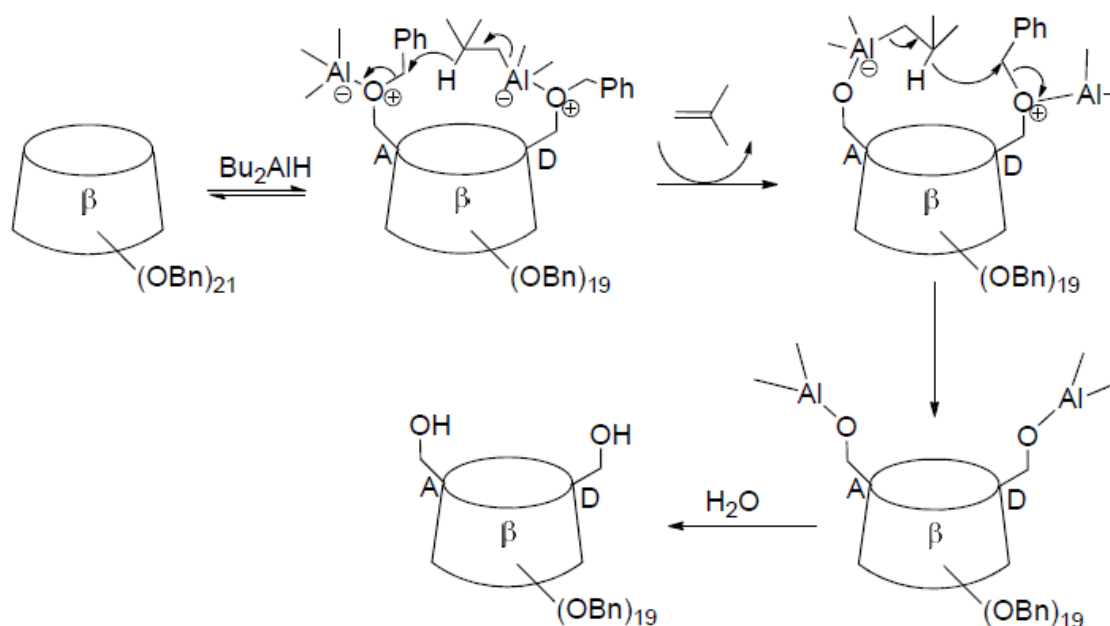
Obvykle se pro syntézu silylovaných derivátů využívá reakce cyklodextrinů s chlorosilany v přítomnosti báze (akceptor vznikající HCl). Vzhledem k přítomnosti dvou odlišných hydroxylových skupin na molekule CD (primární na pozici C6 a sekundární na pozicích C2 a C3), závisí stupeň a regioselektivita substituce na vlastnostech reaktantů a na podmínkách reakce, což komplikuje syntézu sloučenin s předdefinovanou strukturou (Grachev et al. 2017).

Syntézu a chemickou povahu některých silyl derivátů β -CD popsal Kurochkina et al. (2013) společně s možným využitím pro úpravu některých léčiv (Kurochkina et al. 2007; Grachev et al. 2010). Přípravou nanoporézních křemičitých materiálů obsahujících

β -CD se zabývala Iryna M. Trofymchuk et al. (2016), která zkoumala využití tohoto materiálu v adsorpci aromatických sloučenin z vody. Podobné částice připravil Huq et al. (Huq et al. 2001).

2.3.1 Syntéza disilylovaného cyclodextrinu

Cílem této práce bylo vytvořit disilyl derivát CD. Pro syntézu takové sloučeniny bylo potřeba nejdříve vytvořit disubstituovaný CD takovými skupinami, které bude dále možné snadno nahradit alkokysilanovou skupinou. K tomuto účelu může posloužit CD-diol. Ten je možné vytvořit redukcí diisobuthylaluminium hydridem (DIBAL-H). Pro tuto redukci je nejprve potřeba připravit perbenzylovaný CD, který je dále redukován pomocí DIBAL-H. Touto reakcí vznikají pouze dva produkty: 6^A-hydroxy-per-*O*-benzyl- β -CD a 6^A,6^D-dihydroxy-per-*O*-benzyl- β -CD. V případě vzniku di-6-*O*-debenzylovaného CD vzniká pouze jeden ze 33 možných izomerů, jedná se tedy o regioselektivní reakci, viz obrázek 2.13, (Pearce a Sinaý 2000; Lecourt et al. 2004). Přítomné hydroxylové skupiny následně mohou reagovat s alkokysilany za vzniku disilylovaného cyclodextrinu.



Obrázek 2.13: předpokládaný mechanismus regioselektivní debenzylace

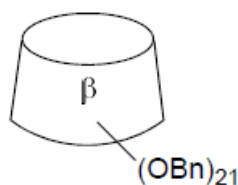
3 Experimentální část

Použité chemikálie a rozpouštědla byly zakoupeny od běžných dodavatelů Ing. Petr Švec-PENTA, s.r.o., Lach-Ner, s.r.o. a Sigma-Aldrich, s.r.o. Průběh reakcí byl sledován pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC). Použity byly silikagelové destičky 60 F254 (firma Merck). Mobilní fázi tvořila směs rozpouštědel cyklohexan:ethylacetát v poměru 3:1, pokud není uvedeno jinak.

Hmotnostní spektra produktů reakcí byla změřena Mgr. Vítém Novotným, Ph.D. na hmotnostním spektrometru AB Sciex 3200 QTRAP. Také byla změřena ^1H NMR spektra doc. Ing. Bohumilem Dolenským, Ph.D. z Vysoké školy chemicko-technologické v Praze na přístroji JEOL JNM-ECZR 500 MHz (11.74 Tesla). Dále byla měřena IR spektra Nicolet iZ10 (Thermo Scientific) Ing. Martinem Stuchlíkem.

3.1 Příprava per-*O*-benzyl- β -cyklodextrinu (sloučenina 1)

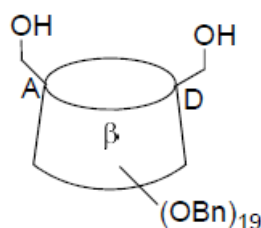
Syntéza byla provedena dle Lecourta et al. (2004). Vysušený β -cyklodextrin (4,47 g, 3,94 mmol) byl rozpuštěn v 80 ml sušeného DMSO. K této směsi byl přidán hydrid sodný (5,62 g, 141,5 mmol). Následně byl přikapáván benzylchlorid (16,3 ml, 141,5 mmol). Celá reakce probíhala v inertním prostředí (pod atmosférou argonu) při pokojové teplotě. Směs byla ponechána míchat po sedm dní. Postupně se barva směsi změnila z bílé neprůsvitné na žlutooranžovou. Reakce byla ukončena přidáním 20 ml methanolu. Směs byla extrahována třikrát chloroformem (třikrát 200 ml CHCl_3). Spojené organické extrakty byly promyty destilovanou vodou (200 ml), vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny. Produkt byl přečištěn na chromatografické koloně a poté čtyřikrát rekrystalizován v *n*-propylalkoholu. Perbenzylovaný β -cyklodextrin (per-*O*-benzyl- β -cyklodextrin) byl získán jako bílá pěna (8,5 g, 71 %). Produkt, viz obrázek 3.1, byl charakterizován pomocí MS a ^1H NMR. Naměřená spektrální data se shodují s daty publikovanými v literatuře (Lecourt et al. 2004).



Obrázek 3.1: sloučenina 1

3.2 Příprava 6^A,6^D-dihydroxy-per-*O*-benzyl-β-cyklodextrinu (sloučenina 2)

Ke sloučenině **1** (perbenzylovanému β-CD) (2,07 g, 0,68 mmol) byl v inertním prostředí (pod atmosférou argonu) přikapáván DIBAL-H (6,9 ml, 10,2 mmol). Reakční směs byla zahřívána na 50 °C a byla ponechána reagovat přes noc. Druhý den byla směs ochlazená v ledové lázni a nezreagovaný DIBAL-H byl odstraněn pomalým přidavkem vody (voda byla přikapávána, dokud směs nepřestala pění). K výslednému roztoku byl přidán toluen (100 ml) a tato směs byla vytřepána třikrát do solanky (třikrát 150 ml) a poté přečištěna na chromatografické koloně. Sloučeniny **2** – β-CD-diolu (6^A,6^D-dihydroxy-per-*O*-benzyl-β-cyklodextrinu), viz obrázek 3.2, bylo získáno 715 mg (37 %). Produkt byl změřen pomocí MS a ¹H NMR. Naměřená spektrální data se shodují s daty publikovanými v literatuře (Lecourt et al. 2004).

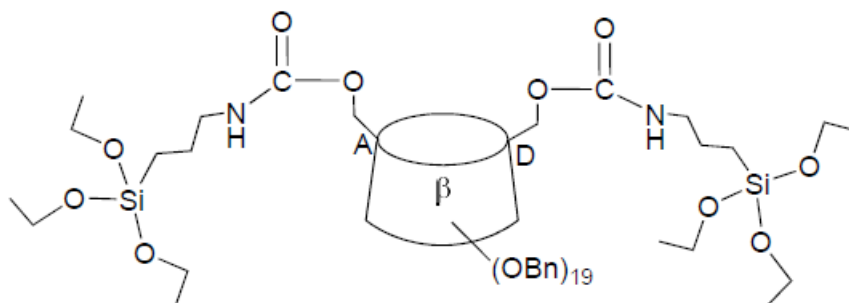


Obrázek 3.2: sloučenina **2**

3.3 Příprava sloučeniny **3** (disilyl derivát β-CD)

Sloučenina **3**, viz obrázek 3.3, byla připravena postupem podle Arslana et al. (2013). K diolu β-cyklodextrinu (sloučenina **2**) (110 mg, 0,04 mmol) byl v inertním prostředí (pod atmosférou argonu) při pokojové teplotě přikapáván 3-(triethoxysilyl)propyl

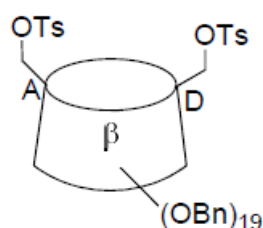
isokyanát (0,5 ml, 1,9 mmol). Směs byla ponechána míchat 16 dní. Výsledný disilyl derivát β -CD byl získán po přečištění na chromatografické koloně (12 mg, 12 %).



Obrázek 3.3: sloučenina 3

3.4 Příprava 6^A,6^D-di(*p*-toluensulfonyl)-per-*O*-benzyl- β -cyclodextrinu (sloučenina 4)

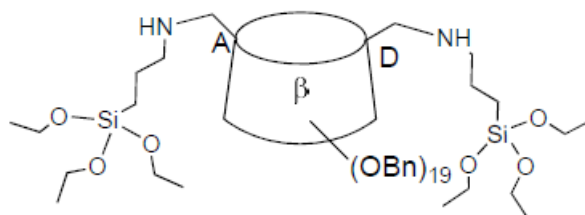
Sloučenina 2 (69 mg, 0,23 mmol) a hydrid sodný (120 mg, 5 mmol) byly v inertním prostředí (pod atmosférou argonu) rozpuštěny v suchém pyridinu (10 ml). Po 2 hodinách byla baňka se směsí ponořena do ledové lázně. K vychlazené směsi byl po kapkách přikapáván tosylchlorid (500 mg, 2,61 mmol) rozpuštěný v 5 ml pyridinu. Následující den byla do roztoku přidána solanka (100 ml) a tato směs byla třikrát promyta chloroformem (3 x 100 ml). Přebytečná voda byla následně odstraněna pomocí přidaného bezvodého síranu hořečnatého, který byl následně z roztoku odfiltrován. Čistá sloučenina 4, viz obrázek 3.4, byla získána po přečištění na chromatografické koloně (580 mg, 81 %). Produkt byl změřen pomocí MS a ¹H NMR. Naměřená spektrální data se shodují s daty publikovanými v literatuře (Benkovics et al. 2019).



Obrázek 3.4: sloučenina 4

3.5 Příprava sloučeniny 5

$6^A, 6^D$ -di(*p*-toluensulfonyl)-per-*O*-benzyl- β -cyklodextrin (310 mg) byl rozpuštěn v 1,5 ml APTES a ponechán míchat šest dní. Poté byl roztok vysrážen v 10 ml destilované vody a po odstředění (10 000 otáček, 20 min) byla získána sloučenina **5** (240 mg, 77 %), viz obrázek 3.5.

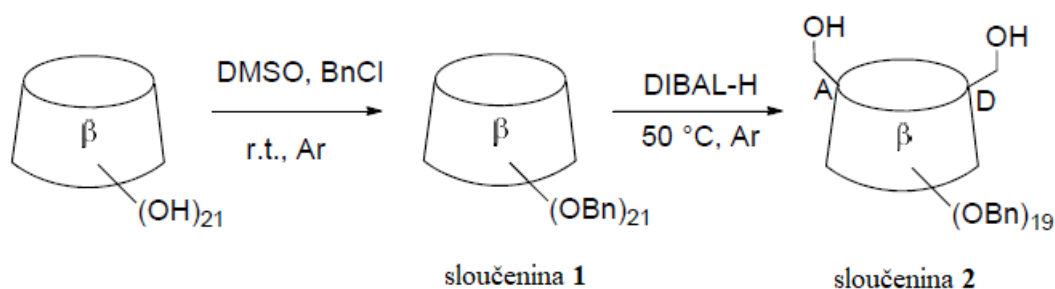


Obrázek 3.5: sloučenina **5**

4 Výsledky a diskuze

4.1 Příprava diol derivátu β -CD

Tato syntéza je dvoukroková, viz obrázek 4.1. Všechny -OH skupiny na výchozím β -CD byly ochráněny benzylovými skupinami. Následně byla provedena selektivní debenzylace pomocí DIBAL-H podle Lecourta et al. (2004). Perbenzylace byla provedena přesně podle výše uvedeného postupu. Pro čištění produktu na chromatografické koloně byla použita směs toluen:ethylacetát v poměru 50:1, ale produkt takto z kolony získán nebyl, a tak byl použit poměr 5:1 (těže směsi rozpouštědel). Přechištěný produkt byl odpařen na vakuové odparce. Po odpaření měl nažloutlou barvu a medovitou konzistenci. Po důsledné rekrystalizaci a následném vysušení získal produkt podobu bílé pěny a výtěžek byl 71 %. V literatuře výtěžek této reakce činil 95 % (Lecourt et al. 2004). Ke ztrátě produktu mohlo dojít například během přechišťování na koloně.



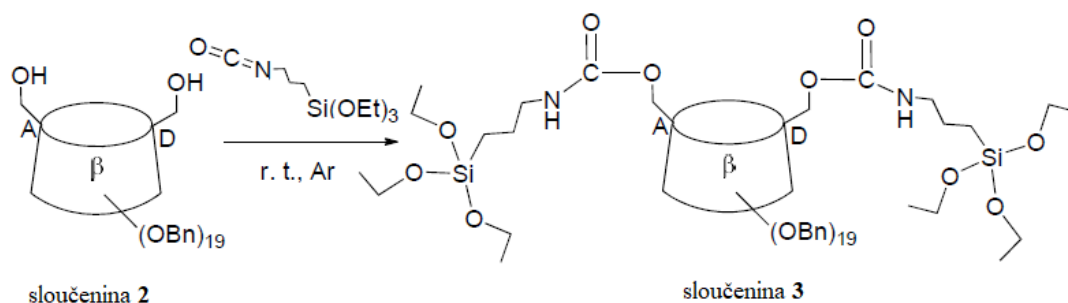
Obrázek 4.1: syntéza diol derivátu β -CD

K perbenzylovanému β -CD (sloučenina 1) byl přikapáván DIBAL-H. Selektivní debenzylace byla provedena dvěma různými způsoby. Poprvé byl DIBAL-H přikapáván ručně za použití injekční stříkačky. Podruhé byl pro přikapávání použit lineární dávkovač. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC a bylo zjištěno, že za použití dávkovače bylo minimální potřebné množství DIBAL-H pro zreagování veškerého cyklodextrinu výrazně nižší (spotřeba se snížila přibližně o 10 ml na stejné množství CD). Po ukončení reakce a následném důkladném přechištění byla získána bílá pěna s výtěžkem 37 %. Tato hodnota je velmi nízká, protože banka s produktem byla omylem rozbita a část látky byla takto zničena a znehodnocena. Dle literatury měla být obdržena bílá pěna s výtěžkem 75 %.

Od připravené sloučeniny bylo naměřeno ^1H NMR spektrum. Toto spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře (Lecourt et al. 2004).

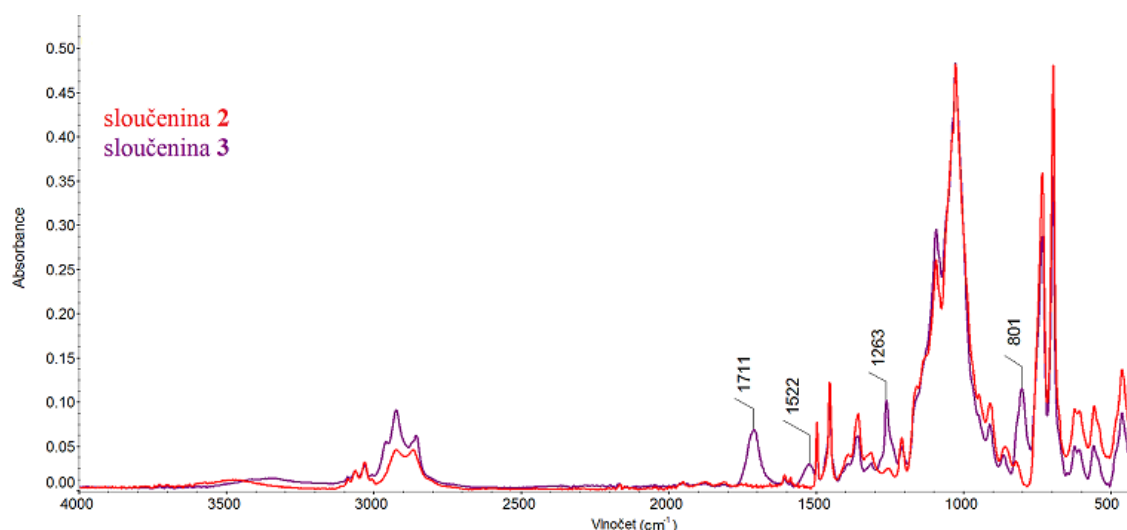
4.2 Příprava disilylovaného derivátu β -CD pomocí 3-(triethoxysilyl)propyl isokyanátu

Tato reakce byla prováděna podle Arslana (2013). Podle uvedeného postupu reagovala sloučenina **2** s 3-(triethoxysilyl)propyl isokyanátem. Získaný produkt byl změřen na hmotnostním spektrometru. Výsledné spektrum ukázalo, že se jedná o neúspěšný pokus. Proto byly provedeny ještě další čtyři pokusy, z nich jen jeden vedl k žádoucímu produktu (všechny reakce byly průběžně kontrolovány pomocí TLC a byla také prováděna měření na hmotnostním spektrometru). Během těchto dalších pokusů byly postupně měněny podmínky reakce. Nejdříve byla vyzkoušena vyšší reakční teplota spolu s vyšším přebytkem 3-(triethoxysilyl)propyl isokyanátu (50 ekvivalentů). Dále bylo vyzkoušeno provedení pokusu bez rozpouštědla za laboratorní teploty se stále vysokým přebytkem isokyanátu (50 ekvivalentů). Následně byl pokus proveden za laboratorní teploty v suchém CH_2Cl_2 s vysokým přebytkem isokyanátu (50 ekvivalentů). Všechny tyto reakce probíhaly pod atmosférou argonu. Proto byl poté ještě učiněn pokus, kdy reakce probíhala na vzduchu. Úspěšný byl pokus, kdy reakce probíhala bez rozpouštědla, za laboratorní teploty, pod atmosférou argonu, viz obrázek 4.2. Na tuto reakci bylo použito 51 mg sloučeniny **2**. Vzhledem k množství vstupujícího cyklodextrinu a výtěžku reakce byla hmotnost produktu mizivá, a proto byla syntéza opakovaně provedena ve větším množství (ze 110 mg sloučeniny **2**). Během těchto pokusů byla sloučenina **2** spotřebována, bylo tedy nutné zopakovat pokus selektivní debenzylace (popsaný výše).

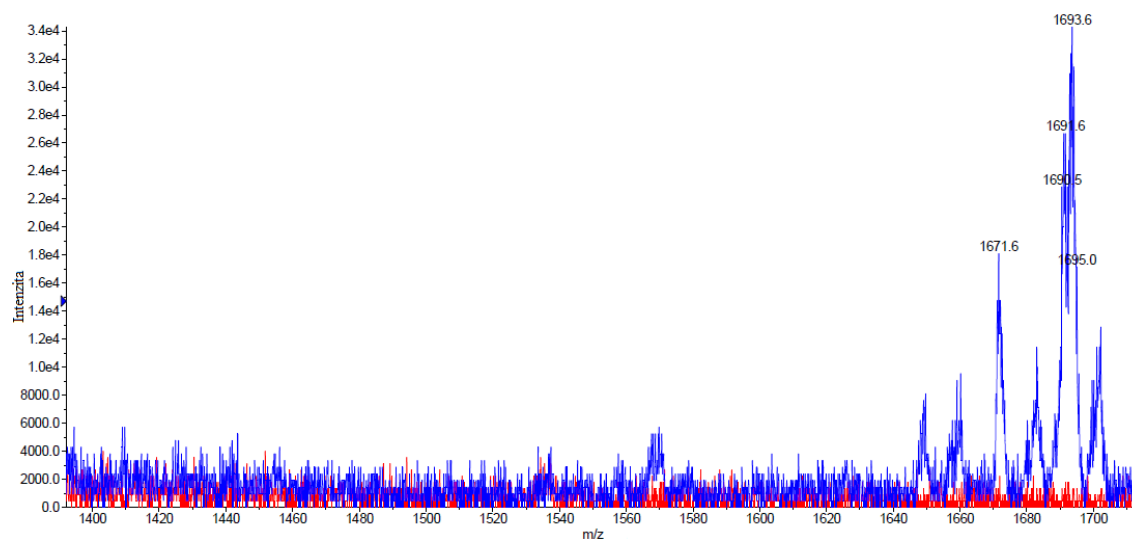


Obrázek 4.2: syntéza sloučeniny **3**

^1H NMR spektrum, které ukázalo na vysoké množství nečistot, bylo pro určení struktury nevyhovující (z důvodu nečistot). Potom bylo změřeno IR spektrum, které prokázalo přítomnost amidické skupiny (I. amidický pás 1711 cm^{-1} a II. amidický pás 1522 cm^{-1}). Dále toto spektrum ukázalo, že se jedná o sloučeninu obsahující Si-O skupinu (hlavní pás je implementován do širokého pásu náležejícího hlavní sloučenině v oblasti 1000 cm^{-1} , přítomnost této skupiny dokazuje přizvednutí tohoto pásu a pásy 1263 cm^{-1} a 801 cm^{-1}). Uvedené spektrum je na obrázku 4.3, kde je porovnáno spektrum sloučeniny **2** (výchozí látka pro sloučeninu **3**) a sloučeniny **3**. Správnost předpokládané struktury je dále podložena měřením MS, viz obrázek 4.4, kde přítomnost sloučeniny **3** můžeme určit díky oblasti hodnot pro m/z od 1671,6 do 1695,0 (kde je m/z : $1671,6\text{ [M+2H]}^{2+}$; $1690,5\text{ [M+H+K]}^{2+}$; $1691,6\text{ [M+Na+NH}_4\text{]}^{2+}$; $1693,6\text{ [M+2Na]}^{2+}$).



Obrázek 4.3: infračervené spektrum sloučenin **2** (červená) a **3** (fialová)



Obrázek 4.4: hmotnostní spektrum sloučeniny **3**

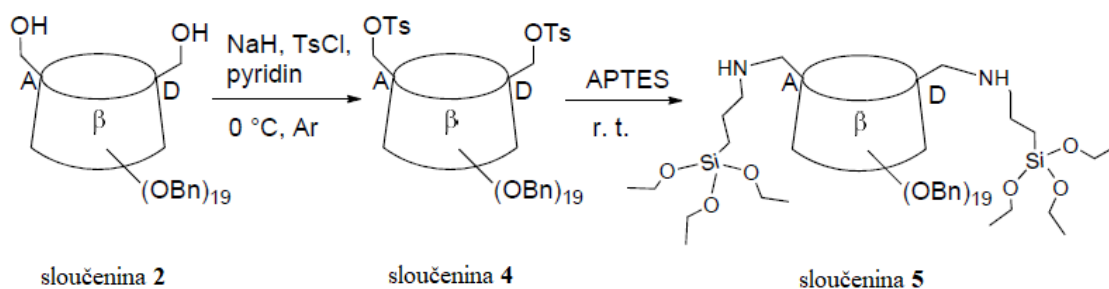
4.3 Příprava disilylovaného derivátu β -CD pomocí epoxidu

Podle literatury byl CD silylován pomocí 3-glycidoxypropyltriethoxysilanu (Zhang et al. 2015; Arslan et al. 2013; Bragg a Shamsi 2012; Li et al. 2011). Pokus byl opět prováděn nejprve podle uvedených postupů, kdy se k naváženému cyklodextrinu v suchém DMF přidává hydrid sodný. K tomuto roztoku je následně přidán epoxid (3-glycidoxypropyltriethoxysilan).

Protože se tento postup ukázal v případě použití diol derivátu cyklodextrinu jako neúčinný, bylo vyzkoušeno šest dalších variant původního postupu, ale se změnami reakčními podmínkami. Nejprve byl navyšován počet ekvivalentů NaH a epoxidu. Také byl nezreagovaný NaH z reakční směsi před přidáním epoxidu odfiltrován. V následujících pokusech byla měněna reakční teplota. Nicméně žádný z těchto pokusů nebyl úspěšný. MS spektra ukázala, že pravděpodobně při reakci vzniká pouze monosubstituovaný CD. Je možné, že kvůli benzylovým skupinám (které jsou výrazně větší než skupiny -OH) nebylo stericky možné tímto postupem vytvořit CD disubstituovaný.

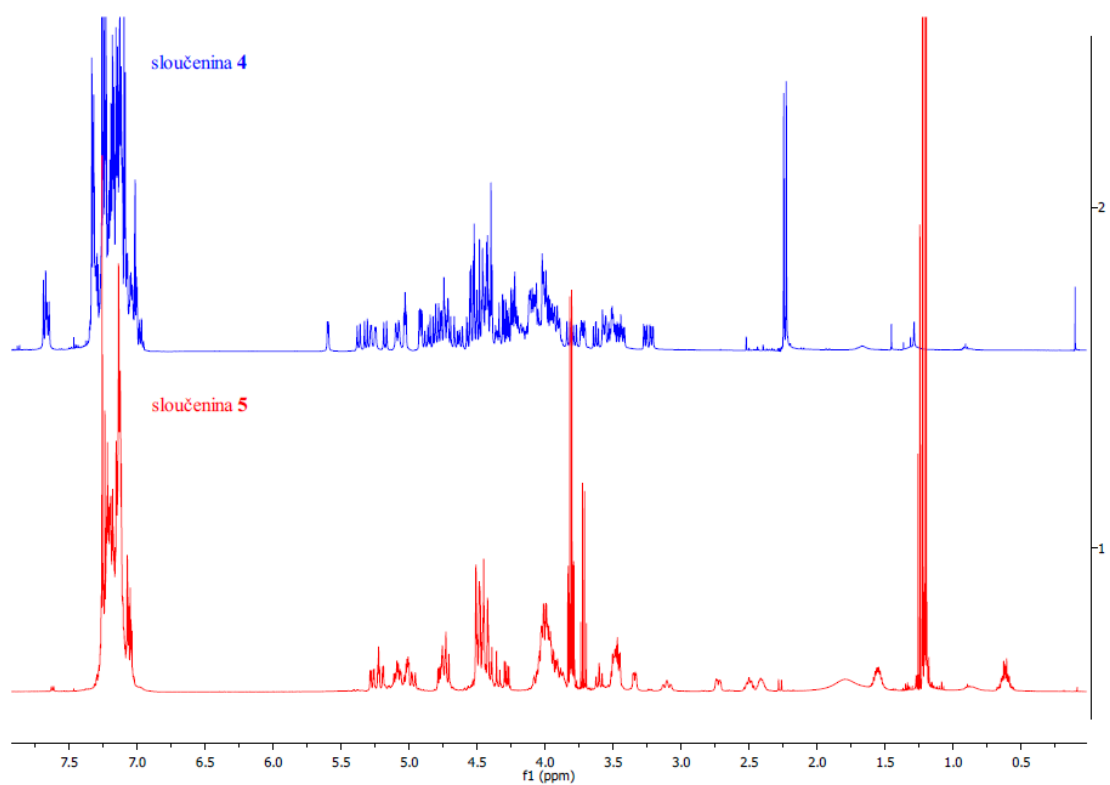
4.4 Příprava disilylovaného derivátu β -CD pomocí APTES

Pro přípravu sloučeniny **5** bylo nejprve nutné připravit ditosylderivát CD (sloučenina **4**). Podle literatury (Ozyilmaz et al. 2014; Arslan et al. 2013) by měl tosylderivát CD reagovat v rozpouštědle s APTESem za vzniku silylovaného derivátu CD. Podle uvedeného postupu však nevznikala kýžená sloučenina (**5**). Bylo proto opět vyzkoušeno několik změn v postupu provádění reakce. Úspěšný byl pokus, kdy spolu reagovaly pouze sloučenina **4** a APTES za běžných podmínek (pokojová teplota, na vzduchu), viz obrázek 4.5.

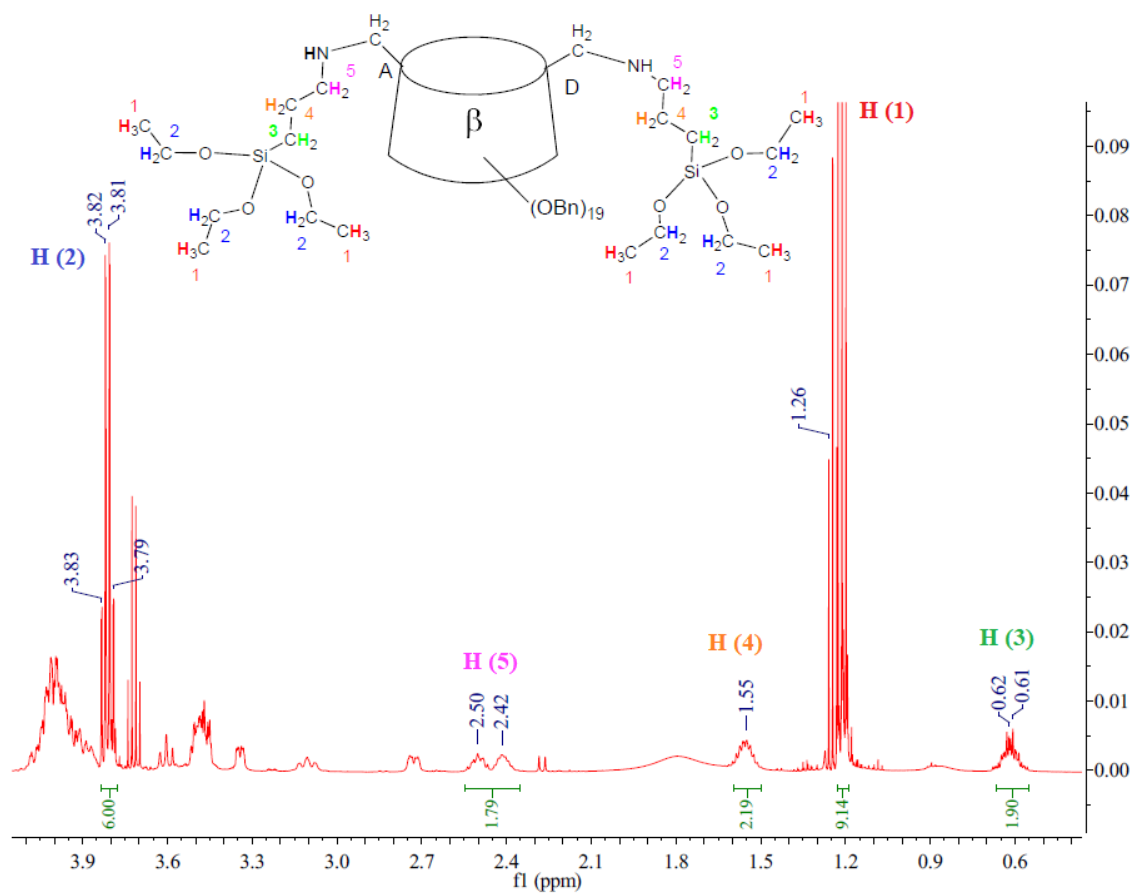


Obrázek 4.5: příprava sloučeniny **5**

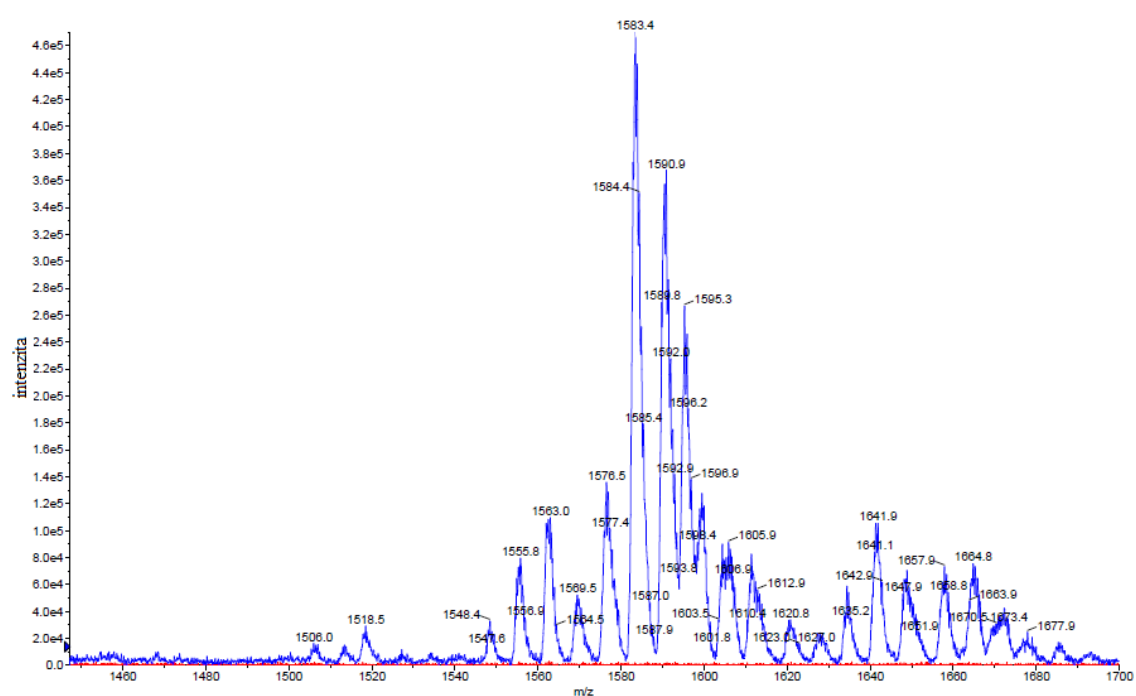
Získaná sloučenina **5** byla proměřena pomocí ^1H NMR. Toto spektrum bylo porovnáno se spektrem původní sloučeniny (**4**), viz obrázek 4.6. V oblastech mezi 7,5 ppm a 2,2 ppm jsou posuny vodíků příslušejícím vlastního perbenzylovanému cyklodextrinu. Dále bylo spektrum sloučeniny **5** porovnáno s ^1H NMR spektrem APTES. Ve spektru sloučeniny **5** je možné nalézt vodíky příslušející ethoxy skupinám, viz obrázek 4.7, (označené červeně s číslem 1 a modře s číslem 2) a také vodíky příslušející propylové skupině (označené zeleně s číslem 3, okrově s číslem 4 a fialově s číslem 5). Ve spektru nad křivkou jsou určeny hodnoty posuvů (v ppm) důležitých pro určení příslušných skupin (vodíků). Pod křivkou jsou určeny integrály intenzit signálů. Tato hodnota je přímo úměrná počtu atomů příslušných vodíků. Nad jednotlivými posuny jsou popsány vodíky, kterým daný posun přísluší. ^1H NMR spektrum ale také ukázalo, že je sloučenina značně znečištěná a pro přesnější určení struktury by bylo nutné ji důkladně přechistit. Následně bylo změřeno také IR spektrum, které dokázalo přítomnost Si-O vazby, ale přesnější strukturu vzhledem k znečištění vzorku podle tohoto spektra nebylo možné blíže určit. Nakonec bylo změřeno MS, viz obrázek 4.8, kde sloučeninu **5** můžeme identifikovat díky hodnotě pro m/z : 1664,8 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$. Toto spektrum ukazuje, že se zde nachází také monosilylderivát β -CD (m/z : 1641,9 $[\text{M}+\text{Na}+\text{K}]^{2+}$) a původní sloučenina **4** - ditosyl derivát β -CD (m/z : 1590,9 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^{2+}$).



Obrázek 4.6: ^1H NMR spektrum sloučenin **4** (modrá) a **5** (červená)



Obrázek 4.7: ^1H NMR spektrum sloučeniny **5**.



Obrázek 4.8: hmotnostní spektrum sloučeniny **5**

5 Závěr

Zpracovaná literární rešerše pojednává v první části o cyklodextrinech – o počátcích výzkumu, o vlastnostech vlastních CD a o vlastnostech jejich derivátů týkající se především jejich schopnosti tvořit inkluzní komplexy. Pozoruhodné je, jak širokou oblast využití cyklodextriny mají. Pozornost je věnována především využití pro katalýzu. Druhá část rešerše se věnuje hybridním materiálům, zvláště pak křemičitým mesoporézním hybridním materiálům. Kromě přípravy a využití těchto materiálů (opět se zaměřením na katalytické použití) jsou důkladně popsány organosilany a jejich reakce. Organosilany, obzvláště alkoxysilany, jsou totiž nejběžněji využívanými sloučeninami pro syntézu křemičitých mesoporézních hybridních materiálů. Obě tyto části poté spojuje závěrečná část literární rešerše, která pojednává o silylovaných cyklodextrinech, které jsou syntetizovány právě pomocí organosilanů.

V experimentální části je popsána příprava dvou disilylovaných derivátů β -cyklodextrinu (sloučeniny **3** a **5**) ze selektivně ochráněného cyklodextrinu. Tyto dvě sloučeniny (**3** a **5**) doposud nebyly připraveny a jedná se tedy o nově připravené sloučeniny. Úspěšnost syntézy byla potvrzena pomocí spektrálních metod, přičemž však bylo zjištěno, že ve finálních disilylovaných derivátech jsou přítomny nečistoty, které bude nutné před dalším použitím odstranit.

Následně tyto sloučeniny budou dále využity pro přípravu křemičitého hybridního nanomateriálu, který bude vznikat metodou sol-gel. Očekává se, že právě díky zabudování cyklodextrinů do křemičité struktury, bude tento materiál sloužit jako enantioselektivní katalyzátor.

Seznam literatury:

- ADLY, Frady G., Nana Yaa ANTWI a Ashraf GHANEM, 2016. Cyclodextrin-Functionalized Monolithic Capillary Columns: Preparation and Chiral Applications. *Chirality* [online]. **28**(2), 97–109. ISSN 0899-0042. Dostupné z: doi:10.1002/chir.22550
- ALFAYA, R. V. S. a Y. GUSHIKEM, 1999. Aluminum oxide coated cellulose fibers modified with n-propylpyridinium chloride silsesquioxane polymer: Preparation, characterization, and adsorption of some metal halides from ethanol solution. *Journal of Colloid and Interface Science* [online]. **213**(2), 438–444. ISSN 0021-9797. Dostupné z: doi:10.1006/jcis.1998.6032
- ALUPEI, Valentina, Iulian C. ALUPEI a Helmut RITTER, 2005. Cyclodextrins in Polymer Modification: Diels-Alder Addition of Cyclopentadiene/Methylated-β-Cyclodextrin Complex on Unsaturated Polyester and Formation of a New Type of Polypseudorotaxane. *Macromolecular Rapid Communications* [online]. **26**(1), 40–45. ISSN 1022-1336, 1521-3927. Dostupné z: doi:10.1002/marc.200400442
- ANDRÉS, Gabriel O. a Rita H. DE ROSSI, 2003. Mechanism of phthalate ester hydrolysis in water and in cyclodextrin mediated reactions. *Arkivoc* [online]. **2003**(10), 127. ISSN 1551-7012. Dostupné z: doi:10.3998/ark.5550190.0004.a14
- ANON., 1987. The Nobel Prize in Chemistry 1987. *NobelPrize.org* [online] [vid. 2019-04-14]. Dostupné z: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1987/summary/>
- APPEL, Eric A., Jesus DEL BARRIO, Xian Jun LOH a Oren A. SCHERMAN, 2012. Supramolecular polymeric hydrogels. *Chemical Society Reviews* [online]. **41**(18), 6195–6214. ISSN 0306-0012. Dostupné z: doi:10.1039/c2cs35264h
- ARSLAN, Mustafa, Serkan SAYIN a Mustafa YILMAZ, 2013. Enantioselective sorption of some chiral carboxylic acids by various cyclodextrin-grafted iron oxide magnetic nanoparticles. *Tetrahedron-Asymmetry* [online]. **24**(17), 982–989. ISSN 0957-4166. Dostupné z: doi:10.1016/j.tetasy.2013.07.015
- ASAHARA, Haruyasu, Toshiyuki KIDA, Takuya IWAMOTO, Tomoaki HINOUE a Mitsuru AKASHI, 2014. Kinetic resolution of primary amines via enantioselective N-acylation with acyl chlorides in the presence of supramolecular cyclodextrin nanocapsules. *Tetrahedron* [online]. **70**(2), 197–203. ISSN 0040-4020. Dostupné z: doi:10.1016/j.tet.2013.11.097
- ASEFA, T., M. J. MACLACHLAN, N. COOMBS a G. A. OZIN, 1999. Periodic mesoporous organosilicas with organic groups inside the channel walls. *Nature*. **402**(6764), 867–871. ISSN 0028-0836.
- ASTRAY, G., C. GONZALEZ-BARREIRO, J.C. MEJUTO, R. RIAL-OTERO a J. SIMAL-GÁNDARA, 2009. A review on the use of cyclodextrins in foods. *Food Hydrocolloids* [online]. **23**(7), 1631–1640. ISSN 0268-005X. Dostupné z: doi:10.1016/j.foodhyd.2009.01.001
- BAI, Chang Cai, Bing Ren TIAN, Tian ZHAO, Qing HUANG a Zhi Zhong WANG, 2017. Cyclodextrin-Catalyzed Organic Synthesis: Reactions, Mechanisms, and Applications. *Molecules* [online]. **22**(9), 1475. Dostupné z: doi:10.3390/molecules22091475
- BENKOVICS, Gábor, Mihály BÁLINT, Éva FENYVESI, Erzsébet VARGA, Szabolcs BÉNI, Konstantina YANNAKOPOULOU a Milo MALANGA, 2019. Homo- and hetero-difunctionalized β-cyclodextrins: Short direct synthesis in gram scale and analysis of regiochemistry. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* [online]. **15**, 710–720. ISSN 1860-5397. Dostupné z: doi:10.3762/bjoc.15.66
- BRAGG, William a Shahab A. SHAMSI, 2012. A novel positively charged achiral co-monomer for beta-cyclodextrin monolithic stationary phase: Improved chiral separation of acidic compounds using capillary electrochromatography coupled to mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* [online]. **1267**, 144–155. ISSN 0021-9673. Dostupné z: doi:10.1016/j.chroma.2012.08.002
- BUSCHMANN, H. J. a E. SCHOLLMAYER, 2002. Applications of cyclodextrins in cosmetic products: A review. *Journal of Cosmetic Science*. **53**(3), 185–191. ISSN 0037-9832.

- CONCEICAO, Jaime, Oluwatomide ADEOYE, Helena Maria CABRAL-MARQUES a Jose Manuel SOUSA LOBO, 2018. Cyclodextrins as Drug Carriers in Pharmaceutical Technology: The State of the Art. *Current Pharmaceutical Design* [online]. **24**(13), 1405–1433. ISSN 1381-6128. Dostupné z: doi:10.2174/1381612824666171218125431
- CRAM, Donald J., 1988. The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English* [online]. **27**(8), 1009–1020. ISSN 0570-0833, 1521-3773. Dostupné z: doi:10.1002/anie.198810093
- CRINI, Gregorio, 2014. Review: A History of Cyclodextrins. *Chemical Reviews* [online]. **114**(21), 10940–10975. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr500081p
- CRINI, Grégorio, Sophie FOURMENTIN, Éva FENYVESI, Giangiacomo TORRI, Marc FOURMENTIN a Nadia MORIN-CRINI, 2018a. Cyclodextrins, from molecules to applications. *Environmental Chemistry Letters* [online]. **16**(4), 1361–1375. ISSN 1610-3653, 1610-3661. Dostupné z: doi:10.1007/s10311-018-0763-2
- CRINI, Grégorio, Sophie FOURMENTIN, Éva FENYVESI, Giangiacomo TORRI, Marc FOURMENTIN a Nadia MORIN-CRINI, 2018b. Fundamentals and Applications of Cyclodextrins. In: Sophie FOURMENTIN, Grégorio CRINI a Eric LICHTFOUSE, ed. *Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis* [online]. Cham: Springer International Publishing, Environmental Chemistry for a Sustainable World, s. 1–55 [vid. 2019-03-20]. ISBN 978-3-319-76159-6. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-76159-6_1
- DAVIES, J. T. a E. K. RIDEAL, 1961. Chapter 8 - Disperse Systems and Adhesion. In: J. T. DAVIES a E. K. RIDEAL, ed. *Interfacial Phenomena (Second Edition)* [online]. B.m.: Academic Press, s. 343–450 [vid. 2019-03-17]. ISBN 978-0-12-206056-4. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-206056-4.50012-6
- DAVIS, Mark E. a Marcus E. BREWSTER, 2004. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nature Reviews Drug Discovery* [online]. **3**(12), 1023–1035. ISSN 1474-1776, 1474-1784. Dostupné z: doi:10.1038/nrd1576
- DEL VALLE, E.M.Martin, 2004. Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochemistry* [online]. **39**(9), 1033–1046. ISSN 13595113. Dostupné z: doi:10.1016/S0032-9592(03)00258-9
- DONATI, Francois, 2008. Sugammadex: a cyclodextrin to reverse neuromuscular blockade in anaesthesia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* [online]. **9**(8), 1375–1386. ISSN 1465-6566. Dostupné z: doi:10.1517/14656560802046211
- ENDO, Tomohiro, 2011. Large-ring Cyclodextrins. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology* [online]. **23**(130), 79–92. ISSN 0915-7352. Dostupné z: doi:10.4052/tigg.23.79
- FARJADIAN, Fatemeh, Amir ROOINTAN, Soliman MOHAMMADI-SAMANI a Majid HOSSEINI, 2019. Mesoporous silica nanoparticles: Synthesis, pharmaceutical applications, biodistribution, and biosafety assessment. *Chemical Engineering Journal* [online]. **359**, 684–705. ISSN 1385-8947. Dostupné z: doi:10.1016/j.cej.2018.11.156
- FOURMENTIN, Sophie, Grégorio CRINI a Eric LICHTFOUSE, ed., 2018. *Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis* [online]. B.m.: Springer International Publishing. Environmental Chemistry for a Sustainable World [vid. 2019-02-13]. ISBN 978-3-319-76158-9. Dostupné z: https://www.springer.com/la/book/9783319761589
- FUJIWARA, S. T., Y. GUSHIKEM a R. V. S. ALFAYA, 2001. Adsorption of FeCl₃, CuCl₂ and ZnCl₂ on silsesquioxane 3-n-propylpyridiniumchloride polymer film adsorbed on Al₂O₃ coated silica gel. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects* [online]. **178**(1–3), 135–141. ISSN 0927-7757. Dostupné z: doi:10.1016/S0927-7757(00)00685-3
- GATIATULIN, Askar K., Marat A. ZIGANSHIN, Galina I. KUROCHKINA, Artem V. POPKOV, Mikhail K. GRACHEV a Valery V. GORBATCHUK, 2017. Liquid Silyl Derivative of beta-Cyclodextrin. *Macroheterocycles* [online]. **10**(2), 233–237. ISSN 1998-9539. Dostupné z: doi:10.6060/mhc170520g
- GÓMEZ-ROMERO, Pedro a Clément SANCHEZ, 2005. Hybrid Materials, Functional Applications. An Introduction. In: Pedro GÓMEZ-ROMERO a Clément SANCHEZ, ed. *Functional Hybrid Materials* [online]. Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, s. 1–14 [vid. 2019-03-17]. ISBN 978-3-527-60237-7. Dostupné z: doi:10.1002/3527602372.ch1

- GRACHEV, M. K., A. V. POPKOV, I. I. LEVINA a G. I. KUROCHKINA, 2017. Silylation of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Russian Journal of General Chemistry* [online]. **87**(7), 1536–1541. ISSN 1070-3632, 1608-3350. Dostupné z: doi:10.1134/S1070363217070155
- GRACHEV, M. K., I. A. SENYUSHKINA, G. I. KUROCHKINA, K. A. LYSENKO, L. K. VASYANINA a E. E. NIFANT'EV, 2010. Inclusion Complexes of beta-Cyclodextrin and Its Silyl Derivative with Some Pharmacologically Important Aromatic Monocarboxylic Acids. *Russian Journal of Organic Chemistry* [online]. **46**(10), 1506–1510. ISSN 1070-4280. Dostupné z: doi:10.1134/S1070428010100118
- HARABAGIU, V, B SIMIONESCU, M PINTEALA, C MERRIENNE, J MAHUTEAU, P GUEGAN a H CHERADAME, 2004. Synthesis and characterization of persilylated cyclodextrins. *Carbohydrate Polymers* [online]. **56**(3), 301–311. ISSN 01448617. Dostupné z: doi:10.1016/j.carbpol.2003.12.007
- HEDGES, A. R., 1998. Industrial applications of cyclodextrins. *Chemical Reviews* [online]. **98**(5), 2035–2044. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr970014w
- HENCH, Larry L. a Jon K. WEST, 1990. The sol-gel process. *Chemical Reviews* [online]. **90**(1), 33–72. ISSN 0009-2665, 1520-6890. Dostupné z: doi:10.1021/cr00099a003
- HOFFMANN, Frank, Maximilian CORNELIUS, Jürgen MORELL a Michael FRÖBA, 2006. Silica-Based Mesoporous Organic-Inorganic Hybrid Materials. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. **45**(20), 3216–3251. ISSN 1433-7851, 1521-3773. Dostupné z: doi:10.1002/anie.200503075
- HUANG, Xin-Yi, Dong PEI, Jian-Fei LIU a Duo-Long DI, 2018. A review on chiral separation by counter-current chromatography: Development, applications and future outlook. *Journal of Chromatography A* [online]. **1531**, 1–12. ISSN 0021-9673. Dostupné z: doi:10.1016/j.chroma.2017.10.073
- HUQ, R., L. MERCIER a P. J. KOOYMAN, 2001. Incorporation of Cyclodextrin into Mesoporous Silica. *Chemistry of Materials* [online]. **13**(12), 4512–4519. ISSN 0897-4756, 1520-5002. Dostupné z: doi:10.1021/cm010171i
- HÜSING, Nicola, 2007. Porous Hybrid Materials. In: *Hybrid Materials* [online]. B.m.: John Wiley & Sons, Ltd, s. 175–223 [vid. 2019-04-04]. ISBN 978-3-527-61049-5. Dostupné z: doi:10.1002/9783527610495.ch5
- CHALLA, R., A. AHUJA, J. ALI a R. K. KHAR, 2005. Cyclodextrins in drug delivery: An updated review. *Aaps Pharmsci-tech* [online]. **6**(2), UNSP 43. ISSN 1530-9932. Dostupné z: doi:10.1208/pt060243
- CHEN, Hongyan a Hongbing JI, 2011. β -Cyclodextrin Promoted Oxidation of Cinnamaldehyde to Natural Benzaldehyde in Water. *Chinese Journal of Chemical Engineering* [online]. **19**(6), 972–977. ISSN 10049541. Dostupné z: doi:10.1016/S1004-9541(11)60079-7
- IMMEL, Stefan, Jürgen BRICKMANN a Frieder W. LICHTENTHALER, 1995. Molecular modeling of saccharides, 6. Small-ring cyclodextrins: Their geometries and hydrophobic topographies. *Liebigs Annalen* [online]. **1995**(6), 929–942. ISSN 09473440, 10990690. Dostupné z: doi:10.1002/jlac.1995199506134
- INAGAKI, S., S. GUAN, Y. FUKUSHIMA, T. OHSUNA a O. TERASAKI, 1999. Novel mesoporous materials with a uniform distribution of organic groups and inorganic oxide in their frameworks. *Journal of the American Chemical Society* [online]. **121**(41), 9611–9614. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja9916658
- IRIE, T. a K. UEKAMA, 1999. Cyclodextrins in peptide and protein delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. **36**(1), 101–123. ISSN 0169-409X. Dostupné z: doi:10.1016/S0169-409X(98)00057-X
- JANDERA, Pavel, 2011. Stationary and mobile phases in hydrophilic interaction chromatography: a review. *Analytica Chimica Acta* [online]. **692**(1–2), 1–25. ISSN 0003-2670. Dostupné z: doi:10.1016/j.aca.2011.02.047
- JUDEINSTEIN, Patrick a Clément SANCHEZ, 1996. Hybrid organic-inorganic materials: a land of multidisciplinary. *J. Mater. Chem.* [online]. **6**(4), 511–525. ISSN 0959-9428, 1364-5501. Dostupné z: doi:10.1039/JM9960600511
- KAKROUDI, Mazaher Abdollahi, Foad KAZEMI a Babak KABOUDIN, 2014. beta-Cyclodextrin-TiO₂: Green Nest for reduction of nitroaromatic compounds. *Rsc Advances* [online]. **4**(95), 52762–52769. ISSN 2046-2069. Dostupné z: doi:10.1039/c4ra08059a

- KIASAT, Ali Reza a Simin NAZARI, 2012. Magnetic nanoparticles grafted with β -cyclodextrin–polyurethane polymer as a novel nanomagnetic polymer brush catalyst for nucleophilic substitution reactions of benzyl halides in water. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* [online]. **365**, 80–86. ISSN 13811169. Dostupné z: doi:10.1016/j.molcata.2012.08.012
- KICKELBICK, Guido, 2006. Introduction to Hybrid Materials. In: Guido KICKELBICK, ed. *Hybrid Materials* [online]. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, s. 1–48 [vid. 2019-03-26]. ISBN 978-3-527-61049-5. Dostupné z: doi:10.1002/9783527610495.ch1
- KOVACIC, Peter a Ratnasamy SOMANATHAN, 2014. Nitroaromatic compounds: Environmental toxicity, carcinogenicity, mutagenicity, therapy and mechanism: Nitro aromatic pollutants. *Journal of Applied Toxicology* [online]. **34**(8), 810–824. ISSN 0260437X. Dostupné z: doi:10.1002/jat.2980
- KRESGE, Charles T., James C. VARTULI, Wieslaw J. ROTH a Michael E. LEONOWICZ, 2004. The discovery of ExxonMobil's M41S family of mesoporous molecular sieves. In: *Studies in Surface Science and Catalysis* [online]. B.m.: Elsevier, s. 53–72 [vid. 2019-04-01]. ISBN 978-0-444-51720-3. Dostupné z: doi:10.1016/S0167-2991(04)80193-9
- KURKOV, Sergey V. a Thorsteinn LOFTSSON, 2013. Cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. **453**(1), 167–180. ISSN 0378-5173. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2012.06.055
- KUROCHKINA, G. I., A. V. EDUNOV, A. G. ASTAKHOVA, M. K. GRACHEV, I. I. LEVINA a E. E. NIFANT'EV, 2013. The features of the synthesis and chemical behavior of some β -cyclodextrin silyl derivatives. *Russian Journal of General Chemistry* [online]. **83**(2), 353–359. ISSN 1070-3632, 1608-3350. Dostupné z: doi:10.1134/S1070363213020199
- KUROCHKINA, G. I., N. A. KUDRYAVTSEVA, M. K. GRACHEV, S. A. LYSENKO, L. K. VASYANINA a E. E. NIFANT'EV, 2007. beta-cyclodextrin and its silyl derivative inclusion complexes and conjugates with medicine preparation „ibuprofen“ and its synthetic precursors. *Russian Journal of General Chemistry* [online]. **77**(3), 442–449. ISSN 1070-3632. Dostupné z: doi:10.1134/S1070363207030188
- LARSEN, K. L., 2002. Large cyclodextrins. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* [online]. **43**(1–2), 1–13. ISSN 1388-3127. Dostupné z: doi:10.1023/A:1020494503684
- LECOURT, Thomas, Alexandre HERAULT, Alan J. PEARCE, Matthieu SOLLOGOUB a Pierre SINAÏ, 2004. Triisobutylaluminum and Diisobutylaluminum Hydride as Molecular Scalpels: The Regioselective Stripping of Perbenzylated Sugars and Cyclodextrins. *Chemistry – A European Journal* [online]. **10**(12), 2960–2971. ISSN 1521-3765. Dostupné z: doi:10.1002/chem.200305683
- LI, S. a Wc PURDY, 1992. Cyclodextrins and Their Applications in Analytical-Chemistry. *Chemical Reviews* [online]. **92**(6), 1457–1470. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr00014a009
- LI, Xia, Zhiming ZHOU, Wenhong ZHOU, Li DAI a Zhihui LI, 2011. Preparation of a novel cyclodextrin derivative of benzimido- β -cyclodextrin and its enantioseparation performance in HPLC. *Analyst* [online]. **136**(23), 5017–5024. ISSN 1364-5528. Dostupné z: doi:10.1039/C1AN15570A
- LIU, Lei a Qing-Xiang GUO, 2002. The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrins. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* [online]. **42**(1/2), 1–14. ISSN 09230750. Dostupné z: doi:10.1023/A:1014520830813
- LOFTSSON, T., N. LEEVES, B. BJORNSDOTTIR, L. DUFFY a N. MASSON, 1999. Effect of cyclodextrins and polymers on triclosan availability and substantivity in toothpastes in vivo. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. **88**(12), 1254–1258. ISSN 0022-3549. Dostupné z: doi:10.1021/js9902466
- LOY, Douglas A., 2006. Sol–Gel Processing of Hybrid Organic–Inorganic Materials Based on Polysilsesquioxanes. In: Guido KICKELBICK, ed. *Hybrid Materials* [online]. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, s. 225–254 [vid. 2019-03-26]. ISBN 978-3-527-61049-5. Dostupné z: doi:10.1002/9783527610495.ch6
- MAL, N. K., M. FUJIWARA a Y. TANAKA, 2003a. Photocontrolled reversible release of guest molecules from coumarin-modified mesoporous silica. *Nature* [online]. **421**(6921), 350–353. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature01362

- MAL, N. K., M. FUJIWARA, Y. TANAKA, T. TAGUCHI a M. MATSUKATA, 2003b. Photo-switched storage and release of guest molecules in the pore void of coumarin-modified MCM-41. *Chemistry of Materials* [online]. **15**(17), 3385–3394. ISSN 0897-4756. Dostupné z: doi:10.1021/cm0343296
- MARQUES, Helena Ma Cabral, 2010. A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles. *Flavour and Fragrance Journal* [online]. **25**(5), 313–326. ISSN 08825734. Dostupné z: doi:10.1002/ffj.2019
- MATERNE, Thierry, Francois DE BUYL a Gerald L. WITUCKI, 2012. *Organosilane Technology in Coating Applications: Review and Perspectives* [online] [vid. 2019-03-12]. Dostupné z: <https://consumer.dow.com/en-us/document-viewer.html?randomVar=5988236513125944622&docPath=/documents/en-us/tech-art/26/26-14/26-1402-01-organosilane-technologyin-coating-applications.pdf>
- MELDE, B. J., B. T. HOLLAND, C. F. BLANFORD a A. STEIN, 1999. Mesoporous sieves with unified hybrid inorganic/organic frameworks. *Chemistry of Materials* [online]. **11**(11), 3302–3308. ISSN 0897-4756. Dostupné z: doi:10.1021/cm9903935
- MOJR, Viktor, Vladimír HERZIG, Miloš BUDĚŠÍNSKÝ, Radek CIBULKA a Tomáš KRAUS, 2010. Flavin–cyclodextrin conjugates as catalysts of enantioselective sulfoxidations with hydrogen peroxide in aqueous media. *Chemical Communications* [online]. **46**(40), 7599. ISSN 1359-7345, 1364-548X. Dostupné z: doi:10.1039/c0cc02562c
- NUGENT, Thomas C. a Mohamed EL-SHAZLY, 2010. Chiral Amine Synthesis - Recent Developments and Trends for Enamide Reduction, Reductive Amination, and Imine Reduction. *Advanced Synthesis & Catalysis* [online]. **352**(5), 753–819. ISSN 16154150. Dostupné z: doi:10.1002/adsc.200900719
- OSAKI, Motofumi, 2019. Functionalization of Cyclodextrin Derivatives to Create Supramolecular Pharmaceutical Materials. *Yakugaku Zasshi-Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. **139**(2), 165–173. ISSN 0031-6903.
- OZYILMAZ, Elif, Serkan SAYIN, Mustafa ARSLAN a Mustafa YILMAZ, 2014. Improving catalytic hydrolysis reaction efficiency of sol–gel-encapsulated *Candida rugosa* lipase with magnetic β -cyclodextrin nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* [online]. **113**, 182–189. ISSN 09277765. Dostupné z: doi:10.1016/j.colsurfb.2013.08.019
- PEARCE, Alan J. a Pierre SINAÏ, 2000. Diisobutylaluminum-Promoted Regioselective De-O-benzoylation of Perbenzylated Cyclodextrins: A Powerful New Strategy for the Preparation of Selectively Modified Cyclodextrins. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. **39**(20), 3610–3612. ISSN 1521-3773. Dostupné z: doi:10.1002/1521-3773(20001016)39:20<3610::AID-ANIE3610>3.0.CO;2-V
- QIAO, Lizhen, Xianzhe SHI a Guowang XU, 2016. Recent advances in development and characterization of stationary phases for hydrophilic interaction chromatography. *Trac-Trends in Analytical Chemistry* [online]. **81**, 23–33. ISSN 0165-9936. Dostupné z: doi:10.1016/j.trac.2016.03.021
- QIU, Neng, Xuebing LI a Junda LIU, 2017. Application of cyclodextrins in cancer treatment. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* [online]. **89**(3–4), 229–246. ISSN 1388-3127, 1573-1111. Dostupné z: doi:10.1007/s10847-017-0752-2
- RUIZ-HITZKY, Eduardo, 2005. Organic-Inorganic Materials: From Intercalation Chemistry to Devices. In: Pedro GÓMEZ-ROMERO a Clément SANCHEZ, ed. *Functional Hybrid Materials* [online]. Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, s. 15–49 [vid. 2019-03-27]. ISBN 978-3-527-60237-7. Dostupné z: doi:10.1002/3527602372.ch2
- ŘEZANKA, Michal, 2018. Synthesis of Substituted Cyclodextrins. *Environmental Chemistry Letters*.
- ŘEZANKA, Pavel, Klára NAVRÁTILOVÁ, Michal ŘEZANKA, Vladimír KRÁL a David SÝKORA, 2014. Application of cyclodextrins in chiral capillary electrophoresis: CE and CEC. *ELECTROPHORESIS* [online]. **35**(19), 2701–2721. ISSN 01730835. Dostupné z: doi:10.1002/elps.201400145
- SAZ, J. M. a M. L. MARINA, 2016. Recent advances on the use of cyclodextrins in the chiral analysis of drugs by capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A* [online]. **1467**, 79–94. ISSN 0021-9673. Dostupné z: doi:10.1016/j.chroma.2016.08.029
- SHEA, K. J. a D. A. LOY, 2001. Bridged polysilsesquioxanes. Molecular-engineered hybrid organic-inorganic materials. *Chemistry of Materials* [online]. **13**(10), 3306–3319. ISSN 0897-4756. Dostupné z: doi:10.1021/cm011074s

SCHARDINGER, Franz, 1903. Über thermophile Bakterien aus verschiedenen Speisen und Milch: sowie über einige Umsetzungsprodukte derselben in kohlenhydrathaltigen Nährlösungen, darunter krystallisierte Polysaccharide (Dextrine) aus Stärke. *Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel* [online]. **6**(19), 865–880. ISSN 1438-2377, 1438-2385. Dostupné z: doi:10.1007/BF02067497

SZEJTLI, J., 1998. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chemical Reviews* [online]. **98**(5), 1743–1753. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr970022c

TROFYMCHUK, Iryna Mykolaivna, Nadiia ROIK a Lyudmila BELYAKOVA, 2016. Sol-Gel Synthesis of Ordered beta-Cyclodextrin-Containing Silicas. *Nanoscale Research Letters* [online]. **11**, 1–12. ISSN 1931-7573. Dostupné z: doi:10.1186/s11671-016-1380-2

VALLET-REGÍ, María, Montserrat COLILLA a Blanca GONZÁLEZ, 2011. Medical applications of organic–inorganic hybrid materials within the field of silica-based bioceramics. *Chem. Soc. Rev.* [online]. **40**(2), 596–607. ISSN 0306-0012, 1460-4744. Dostupné z: doi:10.1039/C0CS00025F

VILLIERS, Antoine, 1981. Sur la transformation de la fécule en dextrine par le ferment butyrique. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences.* (8), 436–437.

WOO, Ricky Ah-Man, Daniel Scott COBB a Eva SCHNEIDERMAN, 1999. Uncomplexed cyclodextrin compositions for odor control. 24.

YI, Shouhui, Jiaoni ZHENG, Pin LV, Dongjing ZHANG, Xiaoyuan ZHENG, Ying ZHANG a Rongqiang LIAO, 2018. Controlled Drug Release from Cyclodextrin-Gated Mesoporous Silica Nanoparticles Based on Switchable Host-Guest Interactions. *Bioconjugate Chemistry* [online]. **29**(9), 2884–2891. ISSN 1043-1802. Dostupné z: doi:10.1021/acs.bioconjchem.8b00416

ZAJICKOVA, Zuzana, 2017. Advances in the development and applications of organic-silica hybrid monoliths. *Journal of Separation Science* [online]. **40**(1), 25–48. ISSN 1615-9306. Dostupné z: doi:10.1002/jssc.201600774

ZHANG, Yue, Wei WANG, Qiang LI, Qingbiao YANG, Yaoxian LI a Jianshi DU, 2015. Colorimetric magnetic microspheres as chemosensor for Cu²⁺ prepared from adamantane-modified rhodamine and beta-cyclodextrin-modified Fe₃O₄@SiO₂ via host-guest interaction. *Talanta* [online]. **141**, 33–40. ISSN 0039-9140. Dostupné z: doi:10.1016/j.talanta.2015.03.015

ZHU, Qingfu a Gerhard K. E. SCRIBA, 2016. Advances in the Use of Cyclodextrins as Chiral Selectors in Capillary Electrophoretic Chromatography: Fundamentals and Applications. *Chromatographia* [online]. **79**(21–22), 1403–1435. ISSN 0009-5893. Dostupné z: doi:10.1007/s10337-016-3167-0